EXPOSÉ

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DR L. HALLION



PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MEDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1921

TITRES ET FONCTIONS

1888. Interne en médecine des hôpitaux de Paris.

1893. Chef des travaux du Laboratoire de Physiologie pathologique au Collège de France.

1896. Directeur-adjoint de ce laboratoire.

1900. Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine (Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu).

1904. Préparateur au Collège de France.

1908. Chargé, comme remplaçant, du cours du Professeur François-Franck au Collège de France.

1921. Professeur suppléant au Collège de France.

1896. Membre de la Société de Biologie.

1912. Vice-Président de cette Société.

1895. Lauréat du Collège de France (Prix Saintour).

Lauréat de l'Académie de médecine :

1897. Prix Mathieu Bourceret.

1897. Prix Laborie (mention).

1898. Prix Portal (mention).

1904. Prix Pourat.

APERÇU GÉNÉRAL

Nos travaux de médecine, la plupart antérieurs à notre thèse de doctorat, étant mis à part, c'est à la physiologie normale et pathologique que se ramènent uniquement les études dont nous essayerons de donner ici un rapide aperçu.

Nous avons commencé à nous y adonner en 1891. Étant alors interne de Charcot, nous eûmes l'idée d'étudier les réflexes vaso-moteurs chez des malades; cela nous conduisit chez François-Franck; c'est dans son laboratoire, au Collège de France, qu'ont été poursuivies les recherches dont nous allons avoir à parler.

Parmi ces recherches, il en est d'assez anciennes pour que leurs résultats originaux, ratifiés définitivement, aient pu devenir des données courantes; le passage de la sécrétine dans le sang par sécrétion interne, l'inexactitude de la théorie du lavage du sang, l'action œdématiante du chlorure de sodium, la participation des centres aux paralysies diphtériques, sont notoirement dans ce cas.

I. — SÉCRÉTIONS INTERNES

Bon nombre de nos travaux ont porté sur les sécrétions internes et sur des sujets qui leur sont plus ou moins connexes.

La sécrétine. Démonstration de sa sécrétion dans le sang.

Nous avons fait, sur la *sécrétine*, avec Enriquez, des recherches dont nous demandons à marquer la signification brièvement.

Bien des arguments tendent à faire admettre que la fonction de sécrétion interne joue un très grand rôle et que plusieurs organes la possèdent, sinon un grand nombre, sinon tous. Les substances nutritives mises à part, on appelle hormones, comme chacun sait, les produits de sécrétion interne; aux unes, qui agissent sur la morphogénèse, on a donné spécialement le nom d'hormozones (Gley), d'autres restant les hormones proprement dites. De toute manière ce sont des substances qui, émises par un organe, vont influer spécifiquement sur un autre en passant par le sang.

De cette transmission par le sang, il faut nécessairement avoir la preuve. Cette preuve, le plus souvent, n'a été qu'indirecte; c'est le cas des hormozones, du produit thyroïdien par exemple. Aussi un intérêt particulier s'attache-t-il au cas dans lequel on a pu déceler directement la présence de la substance active dans le sang, et établir une relation immédiatement évidente entre son émission, sa transmission et son action. Or, toute critique faite, il se trouve que seule, ce semble, l'hormone sécrétine, hormone proprement dite, est dans ce cas, aux yeux des plus exigeants.

De toute manière, *le cas de la sécrétine revêt, dans l'histoire des sécrétions internes, une importance exceptionnelle* et reconnue. On sait en quoi il consiste, tel qu'on le tient aujourd'hui pour établi : un liquide acide (le suc gastrique, dans les conditions naturelles) pénètre-t-il dans le duodénum, ce dernier sécrète une substance, la sécrétine, qui, passant dans le sang, va provoquer la sécrétion du pancréas. C'est son passage dans le sang, fait essentiel, que nous démontrâmes pour notre part.

A dater des expériences mémorables où Bayliss et Starling découvrirent en 1902, puis étudièrent cette substance, le fait qu'elle était spéciale au duodénum et spécialement douée d'action excito-sécrétoire sur le pancréas rendait extrêmement vraisemblable une fonction de sécrétion interne du premier organe à l'égard du second; mais il manquait encore la preuve décisive, irrécusable, que la sécrétine passait réellement dans la circulation générale pour aller déclencher la sécrétion pancréatique : preuve restant nécessaire pour attribuer à la sécrétine le nom d'hormone sans conteste, comme nous l'avons dit et comme on l'admet.

Nous avons, avec Enriquez, été assez heureux pour apporter cette preuve en 1903, et Bayliss et Starling ont bien voulu nous en reconnaître le mérite en écrivant, trois ans plus tard : « *Que la sécrétine formée dans la muqueuse intestinale gagne le pancréas par la voie de la circulation sanguine, c'est chose qu'ont montrée Enriquez et Hallion.* » Nous ne pouvions souhaiter témoignage plus qualifié.

Si la démonstration dont il s'agit nous appartient, si nous en avons saisi dès l'abord et souligné la signification, l'on voudra bien reconnaître que, tout intéressante qu'elle est au point de vue de la fonction pancréatique, elle l'est plus encore peut-être au point de vue des sécrétions internes en général. Et l'on se rendra compte que son intérêt ne s'est pas affaibli depuis vingt ans si, après une critique rigoureuse des données acquises, on en vient à conclure avec M. Gley : « Il n'existe plus actuellement qu'une seule hormone, au sens propre de ce mot, satisfaisant à la condition physiologique qui permet de tenir un produit de sécrétion pour hormonique : c'est la sécrétine. »

Autre question, secondaire, intéressante pourtant et débattue : indépendamment du mécanisme humoral mis ainsi hors de doute, *un mécanisme nerveux non négligeable ne coexistait-il point*? Nous avons invoqué, comme peu favorable à cette hypothèse, une certaine proportionnalité, relevée par nous, entre la quantité d'acide introduite dans le duodénum et l'intensité de l'effet produit.

Effets physiologiques de divers extraits d'organes.

Nous nous sommes attaché à *l'étude de l'action physiologique de différents extraits d'organes*. Ce n'est pas — est-il besoin de le dire? — que nous fussions devenu disposé à conclure, d'emblée, d'une réaction définie produite par un extrait à une sécrétion interne correspondante; mais encore est-il que des faits de ce genre, en concordance avec d'autres arguments, ont quelque chance, *a priori*, d'orienter des présomptions; l'histoire de la sécrétine l'a brillamment prouvé. Nos recherches dans ce sens, souvent infructueuses et, de ce fait, laissées inédites, nous ont fourni néanmoins quelques données.

Avec Enriquez, nous avons étudié *l'action entéromotrice de l'extrait de muqueuse duodénale*, action qui, sans lui être toute spéciale, lui appartient du moins à un degré particulièrement marqué. Nous ne laissions pas d'être tentés, d'après l'exemple de la sécrétine, de voir là quelque hormone dont il était aisé d'imaginer la fonction. Mais, malgré quelques données plutôt favorables à cette thèse, nous n'osâmes nous y arrêter, et plus tard nous critiquâmes Zuelzer, qui avait admis une « hormone péristaltique » d'après des expériences postérieures et analogues aux nôtres.

Ajoutons que cet auteur a appliqué en injections, chez l'homme, des extraits doués de cette propriété; nous avions été moins audacieux, à cause des effets hypotenseurs concomitants, qui d'ailleurs, en fait, ne laissèrent pas de causer des mécomptes, et nous nous félicitons de notre prudence thérapeutique à cet égard.

A l'extrait de muqueuse intestinale appartient aussi, non exclusivement, mais à un très haut degré, la propriété de *faire contracter les bronches*; nous l'avons indiqué récemment. Il y a donc, dans les tissus normaux, des substances qui pourraient causer des crises dyspnéiques si elles passaient dans le sang.

Nous avons particulièrement recherché les *réactions vasomotrices* déterminées dans un organe donné par l'extrait d'un autre. Avec *l'extrait d'ovaire*, nous avons provoqué dans le *corps thyroïde* des vasodilatations actives, qui cadrent avec l'hypothèse, vraisemblable par ailleurs, d'une relation endocrine entre les deux organes. *L'extrait hypophysaire*, par contre, a produit dans le

corps thyroïde une vasoconstriction spécialement prolongée. L'action dilatatrice, très accusée, de l'*extrait de prostate* sur le pénis, que nous avons observée avec Morel et Papin, nous a paru intéressante, quoique son mécanisme et sa portée physiologique restent à discuter.

L'action de l'adrénaline et celle de la substance hypophysaire sur les bronches, la première relâchante, la seconde tonique, ont reçu de nous confirmation, de même que l'action hypotensive pulmonaire de l'extrait hypophysaire, action à laquelle nous avons rapporté les augmentations d'ampliation du poumon que nous avons constatées avec de petites doses.

Modifications histologiques provoquées par des extraits d'organes.

Dans le même esprit et avec la même circonspection, nous avons recherché avec Alquier, chez des lapins, les *modifications histologiques* que produirait l'ingestion de certaines poudres d'organes. Un de nos résultats les plus nets nous a paru être l'opposition, au point de vue des modifications apportées aux *cellules thyroïdiennes*, entre l'extrait de parathyroïde et celui d'hypophyse. Avec ce dernier, des résultats identiques ont été obtenus par Rénon et Arthur Delille en même temps que par nous; ces auteurs avaient procédé par injections.

Par l'administration intensive et très prolongée d'hypophyse, nous avons provoqué des lésions *d'ostéomalacie*, fait intéressant au point de vue physiologique et pathologique à la fois.

Mode d'action de l'organothérapie.

L'organothérapie, dans sa forme actuelle, ayant eu, comme on sait, la physiologie pour point de départ, nous avons été amené à nous demander quel pouvait être, *théoriquement*, son mode habituel d'efficacité en dehors des cas où elle ne fait qu'utiliser telle ou telle propriété, apparemment fortuite, reconnue empiriquement ou expérimentalement à un extrait : cas intéressants, mais ne prêtant pas à des considérations générales.

Des cliniciens autorisés ont constaté, sans que cela paraisse être une loi absolue, qu'un extrait se montrait particulièrement utile dans des maladies de l'organe homologue; c'est là une donnée d'observation à retenir, car on ne doit pas moins d'égards aux faits cliniques qu'aux faits expérimentaux.

La théorie des sécrétions internes, d'après laquelle l'extrait d'un organe se substitue à une sécrétion déficitaire, s'applique fort bien à certains faits. Celui de l'opothérapie thyroïdienne, notamment, est très net, et c'est peut-être, comme nous l'avons fait observer, parce que la glande thyroïdienne renferme en entrepôt dans ses vésicules une grande abondance de produit de sécrétion tout constitué, tandis que d'autres organes en contiennent peu sous l'état définitif et ne l'élaborent qu'à mesure. Pour mieux concevoir l'action des extraits de ces derniers dans les affections des organes correspondants, nous avons accueilli et développé

une explication suggérée par Gilbert et Carnot, à savoir qu'un extrait tend à produire une action stimulante et réparatrice élective sur l'organe qui lui correspond; il nous a paru qu'un certain nombre de faits expérimentaux étaient propres à appuyer cette manière de voir.

Nous avons étudié plusieurs glandes vasculaires sanguines au point de vue de leur innervation vaso-motrice : le *corps thyroïde* et la *rate* avec François-Franck, la *surrénale*, en partie avec Laignel-Lavastine, le *thymus* avec Morel. Innervation et réactions vaso-motrices des glandes vasculaires sanguines.

Sur les vaso-moteurs du *corps thyroïde*, les opinions étaient contradictoires. Corps thyroïde. Nous avons confirmé le rôle vaso-dilatateur attribué par E. de Cyon au laryngé supérieur, sans lui accorder l'importance que cet auteur lui avait supposée pour la régulation de la circulation cérébrale. Nous avons situé les filets vaso-constricteurs de l'organe dans le sympathique et précisé leur topographie. D'après une opinion soutenue, les excitations centrifuges du sympathique seraient vaso-dilatatrices ou vaso-constrictives suivant qu'elles porteraient sur la chaîne thoracique ou sur le cordon cervical, et cette inversion serait l'œuvre des ganglions interposés; nous n'avons pu confirmer le fait. Parmi les réflexes vaso-moteurs thyroïdens, généralement vaso-constricteurs, nous en avons vu qui étaient vaso-dilatateurs et que nous provoquions par des excitations cardio-aortiques.

Comme l'a fait remarquer François-Franck, nos expériences semblent bien prouver que si la *sympathicectomie*, préconisée contre le goitre exophtalmique, peut avoir une utilité, elle l'exerce sans doute en supprimant la voie sensitive de vaso-dilatations réflexes, l'ablation du cordon cervical, en tant que conducteur centrifuge, ne pouvant avoir sur le corps thyroïde, d'après nous, qu'un effet vaso-dilatateur et par conséquent nuisible en soi, suivant toute apparence.

Sur les vaso-moteurs de la *surrénale* il n'existait qu'une étude de Biedl; il Surrénale. avait signalé le nerf splanchnique comme vaso-dilatateur. Par une autre méthode nous avons montré qu'il était vaso-constricteur. Nous avons, plus tard, vérifié cette donnée par une nouvelle série de recherches. Tout récemment enfin nous avons confirmé le rôle vaso-constricteur du sympathique vis-à-vis de la surrénale *en y obtenant des vaso-constrictions par injection d'adrénaline* : fait intéressant par ailleurs, en ce qu'il semble montrer que l'adrénaline entreposée dans la glande ne s'y diffuse pas au point d'imprégner ses vaisseaux.

Notre étude sur les vaso-moteurs du *thymus* reste la seule, à notre connaissance, sur cette question. Thymus.

Vues générales sur les fonctions de sécrétions internes.

Nous ne faisons que signaler les *considérations théoriques* que nous avons eu l'occasion d'émettre sur la fonction de sécrétion interne, son degré de généralité, sa signification, sa spécialisation progressive à partir des échanges locaux par diffusion, qu'elle complète sans les supprimer, et qui ont sans doute, à l'origine, déterminé la place anatomique des organes endocrines différenciés, — c'est du moins ce qu'il nous a paru logique de supposer.

Nous avons fait remarquer que les globules du sang, libres de toute connexion nerveuse, ne pouvaient guère régler que par des échanges spécifiques leurs rapports de nombre.

II. — LES INJECTIONS SALINES. CRITIQUE DU LAVAGE DU SANG. LES ŒDÈMES

On sait combien, il y a quelque vingt-cinq ans, les injections abondantes de « sérum physiologique » étaient en honneur, après le travail de Dastre et Loye sur le *lavage du sang et des tissus* », dont les médecins avaient tiré des déductions excessives. Ce n'est pourtant pas l'intérêt thérapeutique du sujet qui nous incita en 1896, Carrion et nous, à en aborder l'étude physiologique, mais les travaux de Winter sur la concentration moléculaire du sang et le rôle du chlorure de sodium dans sa fixité. Ainsi allions-nous être conduits à *critiquer la théorie du lavage du sang, que personne ne mettait en doute*, et à constater expérimentalement *l'action du chlorure de sodium comme facteur d'œdème*, notion alors inconnue.

Les injections chlorurées à diverses concentrations sur le sang et l'urine.

En 1900, nous avons résumé nos résultats généraux dans deux communications intitulées : *Recherches cryoscopiques et chimiques sur les modifications de la sécrétion rénale provoquées par des injections salées à divers degrés de tension osmotique* et : *Recherches sur certaines modifications du sang* provoquées de même. Quelques notes avaient précédé; quelques autres encore ont suivi.

Pour ce qui est du *sang*, le fait dominant était la rapidité avec laquelle il tendait à rétablir sa constance de composition. Avec des injections hypertoniques, toutefois, on pouvait, par le fait d'un processus d'osmose, augmenter notablement la masse du sang (sans que la pression artérielle s'accrût guère).

Critique de la théorie du lavage du sang.

Quant à l'examen de l'*urine*, il se montra nettement contraire à la théorie du lavage qui régnait alors sans contestation. Oubliant quelques essais expérimentaux de Dastre et Loye eux-mêmes, on ne doutait guère que le « lavage » dût débarrasser le sang et les tissus des toxines microbiennes; en tout cas on ne pouvait douter qu'il entraînât pour le moins les déchets du métabolisme, agents d'auto-

intoxication; or, nos expériences montrèrent qu'il n'en était rien. Tout se passait comme si le rein exerçait son effort principal sur l'élimination de l'eau surtout, sur l'élimination des chlorures ensuite; quant aux déchets organiques, au moment de la grande diurèse ils étaient éliminés en moindre abondance qu'avant, et, en outre, leurs molécules les plus lourdes étaient particulièrement retenues, à en juger par le poids moléculaire moyen; les chlorures eux-mêmes étaient mal éliminés. Nous étions donc en droit de conclure que par les injections salines copieuses, dont on attendait l'effet de lavage, le rein était excédé dans son fonctionnement. Nous irions encore plus loin peut-être aujourd'hui : d'après les lois d'Ambard, nous dirions que cet organe était lésé, au moins passagèrement.

Des expériences où, avec Enriquez, nous injections de la toxine diphtérique dans le sang au cours même de l'injection de sérum physiologique, au moment où la diurèse battait son plein, concordaient avec les données qui précèdent.

En fin de compte *nous crûmes devoir contester que la théorie du lavage du sang eût la valeur que l'on présumait.* Si les injections chlorurées rendaient des services réels il fallait en chercher d'autres explications.

Critique du titre isotonique. Importance de la notion de l'équilibre salin.

En tout état de cause, *quel titre de solution chlorurée fallait-il préférer?* Des considérations tirées de la notion d'*isotonie* osmotique avaient fait prévaloir le titre de 9 p. 1000. Nous nous sommes efforcés de montrer qu'il fallait, même théoriquement, tenir compte surtout d'une autre notion particulièrement importante, celle de l'*équilibre salin du sang et des humeurs*, et qu'à moins d'y satisfaire par des solutions salines complexes telles que l'eau de mer diluée (que nous vîmes supportée remarquablement en fait), il valait mieux revenir à un titre plus bas : 7,5 p. 1000. La tendance de l'hyperchloruration à favoriser les œdèmes allait devenir un argument de plus contre les titres en chlorure trop élevés.

Œdèmes par hyperchloruration.

Au cours de certaines de nos expériences nous avions obtenu des *œdèmes*, et ceux-ci n'étaient pas à raison de la quantité d'eau qui se surajoutait à l'organisme. « Les injections les plus concentrées, disions-nous, étaient celles qui provoquaient le plus volontiers des œdèmes et notamment des œdèmes aigus du poumon.... Ce résultat, ajoutions-nous, pouvait passer pour paradoxal; en effet, une injection d'eau salée forte (au-dessus de 10 p. 1000) tend évidemment à produire un appel d'eau des tissus vers le sang, c'est-à-dire un dessèchement des tissus ». De l'œdème se produisit malgré ce phénomène, et malgré un accroissement énorme de la diurèse, qui faisait perdre à l'organisme encore plus d'eau qu'on n'en avait injecté. *Un excès de chlorures restait donc seul à incriminer comme cause de cet œdème.* Nous faisions remarquer que, chez les brightiques et les cardiaques, il y avait augmentation des

constituants minéraux du sang et nous en tirions cette conclusion : « *Si l'on ajoute que les cardiopathies et les néphrites constituent les causes les plus fréquentes d'hydropisie,* il ne paraîtra pas sans intérêt de comparer ces données à certains résultats de nos propres expériences. »

Toute logique qu'elle pût paraître, cette réflexion, en marge de notre démonstration expérimentale, fût peut-être restée longtemps lettre morte si Widal et Javal, d'une façon tout à fait indépendante et par une autre voie, n'avaient, sur le terrain même de la clinique, été conduits à démontrer magistralement le rôle pathogène des chlorures en excès et n'en avaient finalement tiré un précieux enseignement pratique : la cure de déchloruration. On sait comment Achard et ses élèves, notamment Lœper et Laubry, coopérèrent aussi beaucoup à élucider cette question, à laquelle par avance nous avions fourni, comme on l'a vu, notre appoint de données expérimentales.

III. — ÉTUDES SUR LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

Désirant, Enriquez et nous, contribuer à *l'étude des toxines microbiennes,* nous choisîmes la *toxine diphtérique* comme type, parce qu'elle était, grâce à Roux et Yersin, une des mieux caractérisées. Nous nous proposâmes de *chercher d'une part les lésions qu'elle pouvait produire, et d'analyser d'autre part les troubles fonctionnels qu'elle provoquait.*

A cette époque, le rôle des microbes et plus encore celui de leurs toxines, dans bien des processus où leur intervention est aujourd'hui reconnue, était encore discutée, sinon insoupçonnée; l'expérimentation pouvait lever des doutes que l'observation clinique laissait subsister.

Lésions provoquées par la toxine : ulcère gastrique, artérite, néphrite.

Nous obtînmes des *ulcères gastriques,* accompagnés d'*endo-périartérite* dans la sous-muqueuse; cela satisfaisait à deux théories discutées : la théorie de l'artérite oblitérante et la théorie infectieuse, avec cette notion surajoutée que la présence de microbes *in situ* n'était pas nécessaire et que la toxine suffisait.

Nous produisîmes aussi de la *néphrite chronique interstitielle,* confirmant les relations, soupçonnées par certains cliniciens, entre le mal de Bright et des infections antécédentes. Cette lésion s'accompagna d'hypertrophie cardiaque.

Lésions médullaires diffuses et systématisées par toxine.

On croyait l'intoxication diphtérique incapable de causer, en fait de lésions nerveuses, autre chose que des névrites périphériques; or, nous pûmes déterminer des *myélites en foyer* avec sclérose névroglique. *C'était la première fois, à notre connaissance, qu'on voyait une toxine, à elle seule, produire ainsi des lésions nerveuses centrales* et le fait n'était pas sans intérêt général. Mais il y eut plus;

nous provoquâmes encore des lésions non plus diffuses, mais systématisées : une *poliomyélite* antérieure avec dégénération radiculaire consécutive.

Nous en conclûmes que la toxine diphtérique avait pour les centres nerveux une spéciale affinité et qu'elle devait la manifester aussi cliniquement par des *paralysies diphtériques* même en l'absence de lésions anatomiques, sans que les nerfs fussent en cause; l'analyse physiologique allait nous le confirmer.

Nous poursuivîmes cette analyse au moyen de la méthode graphique. Premier point : l'injection de la toxine, intraveineuse, ne déterminait d'abord, dans les tracés de la pression artérielle, du pouls, de la respiration, non plus que dans la température, aucune modification. Donc pour troubler ces fonctions délicates elles-mêmes, une *phase d'incubation* était inévitable. **Physiologie pathologique de l'intoxication diphtérique.**

L'abaissement de la pression artérielle était le premier trouble appréciable; il s'accentuait très lentement jusqu'à la mort. *Il était dû à une atteinte des centres nerveux* et spécialement du bulbe plutôt que du cœur et des vaisseaux, car ces organes continuaient de réagir aux excitations périphériques jusqu'à une phase très avancée. Ces troubles rappelant de près le syndrome de myocardite, il apparaissait que souvent les cliniciens (non point tous, cependant) abusaient du diagnostic de myocardite au cours des infections, quand en réalité c'était le bulbe qui était en cause.

Nous avons pratiqué des expériences analogues avec d'autres bouillons microbiens, mais comme leurs doses mortelles étaient volumineuses, les substances non spécifiques n'y étaient pas en proportion négligeable; nous avons soupçonné de banalité les réactions que nous constations, les réactions rapides du moins, et n'avons pas cru devoir en faire état. Avec le bouillon diphtérique rien de tel, vu le faible volume de la dose toxique.

IV. — ORGANES CIRCULATOIRES

Ayant voulu entreprendre des recherches sur la circulation capillaire chez l'homme, nous fûmes amené, à cause des inconvénients multiples que présentaient les pléthysmographes classiques de François-Franck et de Mosso, à imaginer avec Ch. Comte *un pléthysmographe nouveau*, qui nous servit à diverses recherches et qui, accueilli par d'autres expérimentateurs, se montra utile. Léger, adaptable à tous les sujets, fidèle dans ses indications, il nous permit des investigations multipliées qui portèrent sur *l'état de la circulation périphérique en rapport avec les sensations, les émotions, la respiration, les attitudes, l'effort, les exercices sportifs.* **Circulation capillaire chez l'homme.**

Recherches sur des malades. L'anesthésie hystérique.

Nous l'avons employé aussi dans des recherches de physiologie pathologique, chez des malades de la Salpêtrière. Rappelons un fait qui avait son intérêt à une époque où la *nature de l'hystérie* ne laissait pas d'être encore discutée : les régions atteintes d'anesthésie hystérique étaient génératrices des réflexes vaso-moteurs habituels, preuve d'une persistance réelle des conductions sensitives malgré les apparences. Dans les états d'*hypnose*, nous n'avons pu déceler, ni susciter par suggestion, aucune réaction vaso-motrice anormale.

Les vaso-constrictions avec rougeur. Influence du froid sur la circulation périphérique.

Nous avons montré combien l'on s'expose à l'erreur quand on table sur l'intensité de la rougeur de la peau pour apprécier l'activité de la circulation périphérique, car *il y a des capillo-dilatations liées à des états de vaso-constriction* (c'est-à-dire d'artério-constriction) locale, avec circulation ralentie.

Tel est le cas *sous l'influence du froid*. Le froid, quoi qu'on ait dit, ralentit la circulation superficielle; la peau rougit, mais le pléthysmographe dénonce une vaso-constriction, et la tache d'anémie produite par une pression passagère est alors relativement lente à s'effacer, ce qui atteste une stase réelle.

Nous avons, avec Laignel-Lavastine, exploré, au moyen de ce signe, l'état de la circulation périphérique chez des malades divers.

V. — ORGANES DIGESTIFS

Innervation et réactions vasomotrices des organes digestifs.

Avec François-Franck, nous avons étudié méthodiquement, à l'aide de procédés multiples et spécialement de procédés pléthysmographiques, comportant des appareils nouveaux, un *grand nombre d'organes du tube digestif au point de vue de leur innervation vasomotrice* : la *langue*, dont chacune des deux moitiés nous donnait à la fois son tracé; la *glande sous-maxillaire*; l'*intestin* et le *foie*, deux organes auxquels nous avons consacré des recherches particulièrement étendues en rapport avec leur importance; enfin le *pancréas*.

Tout en apportant des données particulières à chaque organe et concernant la topographie de son appareil vaso-moteur ainsi que ses réactions circulatoires réflexes, ces études donnaient quelques aperçus plus généraux, car d'une part elles formaient tout un ensemble et d'autre part nous explorions toujours simultanément des territoires vasculaires multiples, dont un certain nombre : rein, pattes, muqueuse nasale, etc., étaient étrangers au système digestif.

Données générales résultant de ces recherches.

Nous avons signalé l'importance de la *sensibilité récurrente dans le sympathique*, cause de mainte erreur d'interprétation.

Nous avons élevé des doutes sur la généralité de la *loi de balancement*, dans les réactions circulatoires, entre la profondeur et la périphérie.

Le *pneumogastrique* se signalait, nous l'avons noté, par une dominance, chez lui, des actions vaso-dilatatrices; il se distinguait par là, jusqu'à un certain point, du grand sympathique : indice d'une différenciation physiologique aujourd'hui de mieux en mieux avérée.

Nous avons fait observer que la vaso-dilatation intestinale réflexe, par excitation du pneumogastrique, expliquerait certaines *réactions pathologiques* déterminées par des affections thoraciques et abdominales douloureuses.

Dans un ordre différent de faits, nous avons provoqué, chez le chien, *en sectionnant les pneumogastriques dans le thorax, des dilatations de l'estomac* énormes, jusqu'à provoquer, dans un cas, la rupture de l'organe au bout de plusieurs mois. Le pneumogastrique et l'estomac.

Avec Nepper nous avons montré l'action excito-motrice de la *bile* sur l'intestin grêle et le rectum, donnée que d'autres ont utilisée en clinique. La bile; son action motrice.

VI. — ORGANES RESPIRATOIRES

Au chapitre de la *respiration* peuvent se rattacher, à cause de leur mécanisme, les *modifications de la pression artérielle dans l'effort.* Nous avons montré, avec Comte, une cause d'erreur qui avait fait croire, sur l'autorité de Marey, que cette pression s'élevait, alors que c'était l'inverse. L'effort.

Nous avons examiné, avec Tissot, l'état des *échanges respiratoires dans l'ascension en ballon* et montré notamment que les gaz du sang, loin de diminuer dans l'air raréfié des hauteurs, augmentaient de quantité. Les échanges respiratoires aux grandes altitudes.

La pression artérielle ne variait pas de façon appréciable.

Nous avons, avec François-Franck, rectifié une erreur sur l'innervation motrice du larynx, prétendue croisée à cause de certaines apparences. Innervation du larynx.

Nous avons étudié la *circulation pulmonaire* par les inscriptions manométriques appropriées, tout en remettant l'animal, le thorax étant refermé, dans les conditions de la respiration naturelle. Circulation pulmonaire.

Nous avons, avec Nepper, provoqué chez le lapin, par injections d'*adrénaline*, des *œdèmes aigus* du poumon afin d'en analyser les processus par la méthode graphique : exploration délicate chez cet animal, et qui a nécessité des artifices techniques particuliers. L'insuffisance fonctionnelle du ventricule gauche nous a paru être un facteur dominant. L'œdème pulmonaire aigu.

VII. — TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Bon nombre de nos recherches ont comporté des *innovations techniques.* Quelques-unes, que nous rappellerons seules ici, ont eu des questions de technique pour objet exclusif.

Appareils.

Nous avons décrit, dans le *Traité de physique biologique*, des *appareils et procédés pléthysmographiques* personnels.

Nous avons imaginé, avec Ambard, un *uréomètre nouveau*, dont l'usage est courant (uréomètre d'Ambard-Hallion); nous avons, croyons-nous, été le premier à proposer, pour l'appréciation des vitesses d'écoulement de liquides, le dispositif appelé aujourd'hui le *goutte-à-goutte.*

Technique chirurgicale.

Nous avons, avec Tuffier, apporté à la *technique chirurgicale* des contributions expérimentales. Ainsi, nous avons étudié sur l'animal une *technique d'ouverture large du thorax* sans résection costale, avec respiration artificielle par tubage laryngo-trachéal, aisément réglable, en vue d'application à l'homme.

Nous avons proposé de recourir, chez ce dernier, dans des cas désespérés de syncope anesthésique, aux *compressions* rythmées du cœur, pratique qu'on a améliorée en agissant par voie sous-diaphragmatique et qui a connu des succès.

Nous avons décrit un moyen de prévoir *le degré de l'irrigation sanguine qui persistera dans un membre* après ligature de l'artère principale.

Les réactions de fixation.

Nous avons, avec A. Bauer, étudié à divers points de vue la *réaction de Bordet-Wassermann*. Sa variante, très usitée, dite *réaction de Hecht*, avait un très grave défaut : elle ne tenait pas compte du degré variable du pouvoir hémolytique naturel, qu'elle utilisait exclusivement. Nous lui avons apporté une amélioration très importante *en proportionnant la quantité de globules à hémolyser au pouvoir hémolysant préalablement évalué.*

Nous avons été conduit à proposer, pour la réaction de Bordet-Wassermann, une technique qui nous est particulière en plusieurs points.

Ces procédés sont applicables à toutes les réactions de fixation.

VIII. — TRAVAUX DIVERS

La rachicocaïnisation.

Parmi nos travaux divers nous signalerons encore des études expérimentales sur le *mécanisme de l'anesthésie par rachicocaïnisation*, où nous démontrions, avec Tuffier, que l'action anesthésiante s'exerçait spécialement sur les racines rachidiennes, à l'endroit où le liquide céphalo-rachidien les baigne.

L'action des anesthésiques sur la pression artérielle apparaissant comme chose capitale, nous avons, il y a une vingtaine d'années, avec Duplay, étudié expérimentalement, à ce point de vue, *le chloroforme et l'éther, comme types d'anesthésiques respectivement hypotenseur et hypertenseur*. Nous avons analysé les phénomènes circulatoires et les variations corrélatives de la respiration et de la sensibilité et montré qu'on n'en saurait tirer des indications absolument fidèles sur l'état de la pression artérielle, à des moments où celle-ci, vérifiée directement, signale une situation dangereuse.

Le chloroforme et l'éther.

Récemment, avec Daubresse, nous avons expérimenté sur le *protoxyde d'azote*; nous explorions, par la méthode graphique, la respiration, la pression artérielle et le pouls, en même temps qu'un dispositif particulier nous permettait d'inscrire les réflexes à la douleur; nous avons ainsi comparé des modes variés d'administration du gaz anesthésiant et apporté, croyons-nous, quelques données nouvelles.

Le protoxyde d'azote.

Nous avons critiqué, en 1900, la méthode alors usuelle de détermination de la *toxicité urinaire*, en arguant notamment que les poisons lents, les toxines par exemple, échappaient complètement à cette détermination.

Toxicité urinaire.

Appliquant au problème théorique que soulève la *pathogénie du cancer* des données de biologie générale, nous avons tenté de montrer que les principales particularités du processus cancéreux s'expliquent au mieux, dans l'état actuel de nos connaissances, si l'on suppose une conjugaison nucléaire, une *karyogamie*, intervenant anormalement dans une lignée sénescente.

Théorie karyogamique du cancer.

Des expériences sur le rein, que nous avons faites avec Ambard, nous paraissent avoir une portée générale au point de vue de la *nature des processus de sécrétion*.

La sécrétion de l'urée n'est pas un processus de nature physique, mais chimique.

La plupart des sécrétions se traduisent par des résultats à la fois chimiques (élaboration de corps nouveaux) et physiques (transport, concentration). Ces derniers mettent-ils en jeu, dans la cellule, des processus purement physiques ou ne lui demandent-ils pas aussi un travail chimique?

La sécrétion de l'urée, que la cellule prend, puis rejette telle quelle sans modifier sa molécule, nous a permis d'aborder le problème.

Étant donné que la température influe sur l'intensité d'un phénomène dans une mesure et suivant des lois très différentes selon que ce phénomène est de nature chimique ou physique, nous avons eu recours à ce critérium. Or, nous avons vu la sécrétion de l'urée se ranger à côté des processus chimiques les

mieux caractérisés, à côté des processus diastasiques dont le coefficient d'accroissement avec la température est le plus élevé.

Nous avons pu nous demander, au surplus, si le coefficient que nous avions dégagé de notre expérience ne serait pas un « coefficient type », étant donné que les autres, déterminés d'après des expériences *in vitro*, ont pu se ressentir d'influences parasites, notamment de l'accumulation des produits de la réaction.

A plusieurs égards, dès lors, les faits que nous avons constatés nous semblent avoir une portée générale.

En dehors des travaux originaux, auxquels nous voulons limiter notre exposé, nous avons publié des articles sur *l'osmose*, les *anticorps*, l'*immunité* et l'*anaphylaxie*, etc., qui ont eu pour objet de familiariser le médecin avec diverses questions biologiques; nous ne les rappelons que pour mémoire, encore que des aperçus un peu personnels y aient été introduits à l'occasion.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

I

SÉCRÉTIONS INTERNES

A ce chapitre nous rattacherons nos recherches sur l'action des extraits d'organes et sur l'innervation vaso-motrice des glandes vasculaires sanguines.

LA SÉCRÉTINE

Acquisitione récentee eur la digestion intestinale (sécrétine et entérokinaee) (avec M. Enriquez); *Presse médic.*, 13 décembre 1903.

Recherches nouvellee eur la sécrétine. — Action eur le foie (*Idem*), *Presse médic.*, 24 janvier 1903.

Réflexe acide de Pawlow et sécrétine; mécanisme humoral commun (*Idem*), *C. R. Soc. de Biol.*, 14 février 1903.

Réflexe acide de Pawlow et sécrétine; nouveaux faits expérimentaux (*Idem*), *C. R. Soc. de Biol.*, 14 mars 1903.

Nous avons contribué à l'étude du mécanisme par lequel se détermine, au moment précis où l'estomac déverse son contenu dans le duodénum, l'intervention nécessaire des trois principaux organes qui vont concourir à achever la digestion des aliments, à savoir le pancréas, le foie et l'intestin.

Nous avons *employé à cette occasion une méthode de démonstration d'une fonction de sécrétion interne* qui ne laisse point de place au doute, et c'est ainsi que nos recherches se rattachent à une des questions les plus intéressantes de la physiologie générale.

Les expériences de Pawlow et de ses élèves avaient été jugées démontrer que la sécrétion du pancréas, provoquée par le contact d'une solution acide avec la muqueuse duodénale, était attribuable à une action réflexe.

Vinrent les expériences de Bayliss et Starling, dont il résultait qu'un acide, agissant *in vitro* sur des débris de muqueuse duodénale, provoquait la formation d'une substance nouvelle, la sécrétine, qui injectée dans le sang, provoquait une sécrétion du pancréas. Ainsi, à la théorie nerveuse de Pawlow, vint s'opposer la théorie chimique des auteurs anglais; à l'hypothèse de la voie réflexe, l'hypothèse de la voie humorale.

Pour marquer notre part dans l'évolution de la doctrine humorale, des précisions sont nécessaires.

Le 22 janvier 1902, Bayliss et Starling pratiquent une « expérience cruciale », mémorable, ou plutôt, sur un même chien, deux expériences successives qu'il est indispensable, nous le verrons, de distinguer, car leurs objets diffèrent et la première n'est pas pleinement significative, alors que la deuxième est cruciale véritablement, en ce qu'elle fait découvrir une substance nouvelle, pleine d'intérêt, la sécrétine.

1° Ils injectent de la solution d'acide chlorhydrique d'abord dans le duodénum, puis dans une anse de jéjunum dont ils ont sectionné toutes les connexions avec le reste du corps, sauf les vaisseaux. Dans les deux cas le pancréas répond par une sécrétion. Ils font le raisonnement suivant : dans le deuxième cas, les nerfs étant coupés, l'action excito-sécrétoire a dû être transmise par le sang; ne se serait-il pas produit dans la muqueuse jéjunale, au contact de l'acide, une substance excito-sécrétoire que le sang aurait charriée? De ce raisonnement procède la deuxième expérience, qu'ils réalisent séance tenante.

2° De l'anse jéjunale sur laquelle ils ont expérimenté ils prélèvent la muqueuse, la triturent dans la solution chlorhydrique, filtrent, injectent le filtrat dans une veine; le pancréas sécrète. La « sécrétine » était trouvée : découverte classique dont il est superflu de souligner l'extrême valeur.

Considérons à part la première de ces expériences, car on a voulu récemment lui attribuer une valeur démonstrative que Bayliss et Starling eux-mêmes ont renoncé à lui accorder et on nous a reproché de l'avoir oubliée.

Il faut convenir que, si l'anse jéjunale avait été *sûrement et complètement* énervée, il s'ensuivait logiquement que de la sécrétine avait dû être sécrétée dans le sang. Était-ce le cas? On sait que des filets nerveux cheminent dans la paroi même des vaisseaux; on sait que des vestiges de conducteurs sensitifs suffisent pour faire voie à des réflexes; donc, du moment que les vaisseaux étaient intacts, la possibilité d'un réflexe excito-sécrétoire n'était pas rigoureusement écartée. Par suite le rôle du sang dans le phénomène n'était pas

absolument prouvé, la présence de sécrétine dans le sang duodénal de retour n'était pas chose évidente *a priori*. Ajoutons que la théorie nerveuse, longuement élaborée et appuyée, avait été souveraine jusque-là et réclamait pour abdiquer un argument sans réplique. L'objection était sérieuse; d'ailleurs, dès la première heure, un physiologiste des plus qualifiés, Pflüger, la souleva.

A cette objection, Bayliss et Starling acquiescèrent sans hésiter. Dans leur premier mémoire sur la question *(Journal of Physiology*, 1902, t. XXVIII, p. 332) ils écrivirent : « *En réponse à l'objection qu'a faite Pflüger, nous convenons qu'il est difficile d'être sûr que tous les conducteurs nerveux étaient exclus du moment que les parois des vaisseaux sanguins étaient intactes.* » L'important, à leurs yeux, était que le fait d'avoir cru tous les nerfs coupés les avait conduits à découvrir la sécrétine effectivement.

Que cette découverte donnât, de toute manière, une base très importante à une théorie humorale, c'est certain; mais il est clair également, après ce qu'on vient de lire, qu'elle ne suffisait pas à en établir l'exactitude rigoureusement. Après tout, la propriété si intéressante reconnue à l'extrait duodénal pouvait n'être que fortuite et n'intervenir en rien dans les processus physiologiques normaux, ou du moins cette substance pouvait n'avoir dans le duodénum qu'un rôle local, comme tant d'autres, un rôle d'excitant nerveux spécifique, notamment. Bref, on ne pouvait, sans plus, attribuer à la sécrétine, en dépit de ses propriétés très spéciales, le titre d'hormone, vu qu'on le refuse à la substance hypophysaire, par exemple, sinon même à l'adrénaline, douées de propriétés pourtant si spéciales, elles aussi.

On le pouvait d'autant moins que Wertheimer, dans trois épreuves sur trois, n'avait reconnu aucune action sur le pancréas au sang veineux du duodénum, après introduction d'acide dans ce dernier organe [1].

En définitive, après la découverte de la sécrétine, nous étions bien fondés à dire en 1903 à la Société de Biologie qu'une conception humorale du mode d'action de l'acide « n'avait pour elle qu'une extrême vraisemblance, mais que la certitude lui manquait ».

« C'est pourquoi, ajoutions-nous, il ne nous a pas paru superflu de lui apporter un complément de preuves. L'expérience suivante nous paraît décisive à cet égard : Un chien cruarisé, chez lequel a été établie une fistule pancréatique temporaire, reçoit dans le duodénum 20 à 30 centimètres cubes d'une solution d'HCl à 5 p. 1000. Au moment où commence à s'établir la sécrétion pancréatique chez cet animal, on transfuse une partie de son sang, d'artère

1. Cet auteur, par contre, avait deux fois trouvé au sang veineux duodénal une propriété sécrétoire après application d'essence de moutarde, substance violemment irritante, bien différente de l'excitant naturel et dont le mécanisme d'action n'est pas encore parfaitement élucidé.

carotide à veine jugulaire, à un chien pourvu, lui aussi, d'une fistule pancréatique, dont on enregistre le débit. Or, chez ce deuxième chien, on voit s'établir rapidement, dans ces conditions, un bel écoulement de suc pancréatique, preuve qu'il existait, dans le sang qui lui a été transfusé, une substance excito-sécrétoire spécifique, c'est-à-dire de la *sécrétine.* »

Cette communication date du 14 février 1903. C'est seulement trois semaines plus tard (7 mars 1903) que Fleig, à la même Société, dit avoir décelé de son côté la présence de sécrétine dans le sang veineux de l'intestin où il faisait arriver de l'acide. Notons en passant que, d'après Fleig, l'énervation de l'anse intestinale supprimerait le phénomène; à supposer ce fait exact, il en aurait fallu conclure que, dans l'expérience de Bayliss et Starling sur l'anse qu'ils avaient cru énerver, la sécrétion pancréatique n'avait pu être suscitée que par un mécanisme nerveux et nullement par un mécanisme humoral.

Rien de plus net, en fin de compte, que notre priorité dans la démonstration définitive de la fonction de sécrétion interne du duodénum. La part qui nous y revient, les auteurs mêmes de la découverte de la sécrétine ont bien voulu la reconnaître. Dans une revue générale qu'ils ont publiée en 1906 (*Ergebnisse der Physiologie*), ils ont retracé l'historique de la question. En venant à la démonstration du passage de la sécrétine dans le sang, conséquents avec eux-mêmes, ils n'invoquent pas leur expérience; ils citent uniquement et résument la nôtre; enfin ils s'expriment ainsi : « Que la sécrétine formée dans la muqueuse intestinale gagne en fait le pancréas par la voie de la circulation sanguine, c'est chose qu'ont montrée Enriquez et Hallion[1]. »

L'exposé des faits, suivi de ce témoignage, établit, ce nous semble, notre rôle exactement.

Si le mécanisme humoral se trouvait ainsi parfaitement établi, la possibilité d'une intervention surajoutée d'un mécanisme nerveux n'était pas exclue. Toutefois nous avons fait observer que des particularités, relevées dans une série de nos expériences, tendaient à nous faire admettre que l'importance effective du mécanisme nerveux était, pour le moins, relativement restreinte : nous invoquions, en faveur du mécanisme humoral exclusif ou très prépondérant, certaines expériences spécialement instituées, où nous avions noté, *entre les quantités de solution acide injectées et les quantités de* suc *pancréatique produit, une proportionnalité approximative* qui s'explique bien avec un mécanisme chimique, et s'expliquerait mal avec l'intervention surajoutée d'un mécanisme nerveux.

1. « Dass das in der Schleimhaut gebildete Sekretin wirklich das Pankreas auf dem Wege des Blutstroms erreicht ist von Enriquez und Hallion gezeigt worden. » (*Ergebnisse der Physiologie*, 1906, t. V, p. 674).

Restait à savoir sur quel organe la sécrétine, une fois passée dans le sang, porte directement son action : était-ce sur le pancréas lui-même? était-ce sur le système nerveux, réagissant à son tour par un effet excito-sécrétoire pancréatique? Les expériences de Fleig montrèrent que l'action de la sécrétine se porte sur le pancréas directement; les nôtres tendirent à la même conclusion.

La macération de Bayliss et Starling n'agit pas seulement sur la sécrétion pancréatique, mais aussi, comme ils l'ont vu et comme l'ont aussi vu V. Henri et Portier, *sur la sécrétion biliaire*. Nous avons répété un grand nombre de fois cette même constatation : l'effet produit est net, intense et constant. Toutefois on a pu objecter que ce phénomène serait peut-être dû aux sels biliaires ou à l'effet hypotenseur de la macération, sans que la sécrétine elle-même fût en cause (Bayliss et Starling). Il était bon de voir si un apport d'acide dans le duodénum ferait sécréter surabondamment le foie aussi bien que le pancréas. C'est ce que nous avons fait, avec un résultat positif très net, dans toute une série d'expériences. Notre publication sur ce sujet avait été, à notre insu, légèrement devancée par un travail de M. Falloise, rapportant deux expériences semblables; par contre M. Dubois, qui avait, de son côté, fait les mêmes recherches, ne les rapporta que plus tard. Nous avons, les uns et les autres, obtenu des résultats identiques.

Sur la présence et la localisation de la sécrétine dans l'intestin du nouveau-né et du fœtus humain, *Soc. de Biol.*, 7 juillet 1906 (avec M. Legueux).

Nous avons constaté, par des expériences appropriées, que la sécrétine, décelée avant nous par M. L. Camus chez le fœtus de cobaye et de lapin, est décelable aussi chez le fœtus humain, dès l'âge de cinq mois; nous avons pu, en outre, nous assurer qu'elle y siège, comme chez l'adulte, *uniquement dans la portion duodéno-jéjunale* de l'intestin grêle.

EFFETS DE DIVERS EXTRAITS D'ORGANES

Action excito-motrice de l'extrait de muqueuse duodénale sur l'intestin, *C. R. Soc. de Biol.*, 20 février 1904.

Sur l'excitation du péristaltisme intestinal par des extraits d'organes (avec M. Enriquez), *C. R. Soc. de Biol.*, 25 novembre 1911.

Rappel de nos recherches expérimentales et cliniques sur les propriétés excito-péristaltiques de certains extraits d'organes, *Bull. de la Soc. de thérap.*, 25 octobre 1911, p. 359.

A l'occasion d'une communication de MM. Delezenne et Frouin, où ces auteurs rapportaient que la sécrétine avait une action excito-sécrétoire sur la

muqueuse intestinale, j'ai appelé l'attention sur des expériences que nous avions faites, M. Enriquez et moi, touchant son pouvoir entéromoteur, se traduisant par une évacuation fécale et des *contractions dans le duodénum et le jéjunum*. Nous avions institué, avec la méthode graphique, des expériences qui achevaient de nous démontrer la présence, dans la macération acide de muqueuse duodénale, d'une substance, identique ou non à la sécrétine, jouissant d'une propriété excito-motrice intestinale très marquée, si bien que nous avions pu nous demander s'il ne s'agirait pas là d'une action spécifique jouant un rôle physiologique réel, question que nous nous abstenions de trancher.

Nous avons, en 1911, exposé avec quelque détail nos recherches où les résultats premiers s'étaient constamment confirmés. Un tracé très démonstratif, emprunté à une de nos expériences, a été publié par M. Georges Bion dans sa thèse (*Thèse de Paris*, 1912, p. 33).

MM. Dohrn, Marxer et Zuelzer, sans citer nos premières recherches qu'ils ignoraient sans doute, avaient signalé à leur tour les effets péristaltogènes des extraits de duodénum injectés dans les vaisseaux; ces effets ont été obtenus aussi avec les extraits d'estomac et, plus tard, de rate (Zuelzer) [1].

Nous n'avions osé, quant à nous, proposer ces injections péristaltogènes chez l'homme, parce qu'elles produisaient, chez l'animal, des *abaissements très considérables de la pression artérielle*. Les expérimentateurs allemands se montrèrent moins circonspects; sous le nom d'hormone péristaltique ou d'hormonal, ils appliquèrent l'extrait péristaltogène *en injection à l'homme* et leur exemple fut suivi; on obtint des résultats thérapeutiques bien nets, comme on devait s'y attendre, mais on eut parfois des accidents, ainsi que nous l'avions redouté.

Pour rester ici sur le terrain physiologique, *ce que nous critiquions, c'est le titre d'hormone* qu'ils attribuaient à la substance péristaltogène. Ils considéraient cette substance comme une hormone, c'est-à-dire un produit de sécrétion interne. Quant à nous, qui l'avions signalée bien avant eux, nous nous étions gardés d'être aussi aventureux et d'admettre sans plus de réserve, dans le duodénum, une fonction de sécrétion interne péristaltogène. « Il n'est pas absolument démontré, disions-nous, que le corps actif que nous avons extrait soit sécrété pendant la digestion par un processus habituel physiologique et passe dans le sang pour produire les effets décrits, encore que des expériences où, tout en explorant l'intestin, nous avons suscité la sécrétion interne du duodénum en y introduisant de l'HCl, nous aient paru quelquefois favorables à cette manière de voir. »

« Il est bon de noter, disions-nous à cette occasion, qu'une substance active, substance hypotensive, par exemple, ou hypertensive, ou péristaltogène, dont

1. Zuelzer, *Therapie der Gegenwart*, mai 1911; cité par Lenormant, *Presse méd.*, le 3 septembre 1911.

l'opothérapie symptomatique tire profit et qui se trouve faire partie d'un extrait d'organe, n'est pas nécessairement une *hormone*; en effet, elle peut être un constituant spécifique du tissu de l'organe, sans être aucunement susceptible de passer normalement de ce tissu dans le sang; elle peut remplir une fonction essentielle dans la cellule qui la renferme, mais n'être pas apte à s'échanger entre cet élément et le reste du corps ».

Effet vaso-dilatateur de l'extrait ovarien sur le corps thyroïde, *Soc. de Biol.*, 6 juillet 1907.

On sait que, divers faits de physiologie et de pathologie témoignant d'une influence des organes sexuels féminins sur le corps thyroïde, notamment dans l'état de gestation où le développement du goitre est fréquent, on tendait autrefois à attribuer cette influence soit au système nerveux, soit à des modifications mécaniques de la circulation. Il est devenu séduisant de la rattacher aujourd'hui à des processus de sécrétion interne, et le fait que nous avons observé tendrait à appuyer cette conception. Injectant de l'extrait d'ovaire à des chiens, dont nous explorions simultanément plusieurs organes, nous avons constaté et enregistré, par un procédé pléthysmographique approprié, *une vaso-dilatation du corps thyroïde* qui coïncidait avec une diminution légère de la pression artérielle et avec une diminution du volume du rein, et qui, par suite, était une *vaso-dilatation active* et non passive.

Ce phénomène paraissait dû à une action directe de l'extrait ovarien sur le corps thyroïde, car la section préalable du nerf laryngé supérieur, nerf vasodilatateur de cet organe, ne s'opposait pas à sa production. On peut se demander si l'effet vasomoteur dont il s'agit ne dépend pas d'une réaction des principes ovariens sur les cellules glandulaires spécifiques, réaction qui aurait, à son tour, pour conséquence la dilatation des vaisseaux adjacents. Cette hypothèse, qui paraît logique, expliquerait un certain temps perdu, assez appréciable, que nous avons relevé entre l'injection et le phénomène de vasodilatation.

Sur l'action hypotensive de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse sur la circulation pulmonaire, *C. R. Soc. de Biol.*, 1914, t. LXXVI, p. 581.

Comme l'avaient vu Wiggers et, à mon insu, Houssay (de Buenos-Aires), l'injection intraveineuse de l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse (ou de l'extrait total) provoque, en même temps qu'une élévation de la pression artérielle aortique, un *abaissement remarquable de la pression artérielle pulmonaire.* En inscrivant celle-ci avec le manomètre à eau, très sensible, on peut voir des doses très faibles manifester sur elle cet effet sans agir sur la pression aortique

d'une manière appréciable. L'application faite de cette donnée au traitement des hémoptysies est donc expérimentalement bien justifiée.

Essai expérimental de l'extrait d'hypophyse (avec M. Carrion), *Soc. de Thérap.*, 13 mars 1907.

Le corps thyroïde (dont nous explorions la variation par la méthode pléthysmographique chez le chien) nous a montré, sous l'influence des injections d'extrait hypophysaire, des effets de *vasoconstriction particulièrement prolongés*; c'est sur la longue durée de ce phénomène que nous insistons. Ce fait est à rapprocher des bons effets qu'a produits la médication hypophysaire dans la maladie de Basedow.

Action vasodilatatrice pénienne de l'extrait prostatique (avec MM. L. Morel et E. Papin), *C. R. Soc. de Biol.*, 22 février 1913.

Nous avons exploré le pénis chez des chiens suivant la technique volumétrique décrite antérieurement par M. François-Franck, et en même temps le rein, la muqueuse nasale, la pression artérielle. La macération de poudre sèche de prostate (de bœuf, d'homme opéré pour hypertrophie de l'organe) a provoqué constamment, en injection intraveineuse, une *dilatation du pénis*, coïncidant avec une diminution de volume des autres organes explorés et avec une diminution de la pression artérielle. Nous n'avons pas obtenu d'effets appréciables sur le pénis avec l'extrait testiculaire; l'extrait d'hypophyse déterminait une vaso-constriction dans cet organe comme ailleurs.

Si MM. Ott et Scott (1911) ont cru pouvoir attribuer une influence dilatatrice pénienne aux extraits d'organes les plus divers (y compris testicule et hypophyse), nous supposons que cela est dû à l'imperfection de leur technique (mensurations du pénis au compas); la nôtre était plus sûre et précise.

Faisons observer ici que le mécanisme du gonflement pénien que nous avons obtenu resterait à être précisé; étant donné la multiplicité des processus par lesquels est modifiable la circulation du pénis, on peut se demander si quelque contraction des muscles desservant cet organe ne pourrait pas être en cause, plutôt qu'une action proprement vasodilatatrice.

De toute manière, bien entendu, le fait ne saurait suffire à justifier par lui-même une conception où quelque sécrétion interne de la prostate jouerait un rôle physiologique d'excitant vasodilatateur à l'égard du pénis; il ne pourrait davantage autoriser des déductions thérapeutiques immédiates.

Action de l'extrait hypophysaire sur les muscles bronchiques, *C. R. Soc. de Biol.*, 18 décembre 1920, t. LXXXIII, p. 1587.

J'ai constaté de la façon la plus nette, chez des Lapins et des Chiens, à l'aide de la méthode de Dixon et Brodie (pléthysmographie d'un lobe pulmonaire sous la respiration artificielle), l'*action constrictive* exercée sur les bronches par l'extrait hypophysaire injecté dans les veines, action signalée par Houssay (1911), non retrouvée par Porcelli Titone, et que Boehr et Pick, Fröhlich et Pick, par contre, avaient confirmée.

Il m'est advenu, toutefois, avec des doses faibles voisines des doses inactives, d'observer *un phénomène inverse*, à savoir une augmentation d'amplitude dans le jeu respiratoire du poumon. Houssay, Wiggers, puis moi-même, avons constaté que l'extrait d'hypophyse abaissait la pression sanguine pulmonaire et d'autre part Dixon et Brodie ont montré que, dans une certaine mesure, l'amplitude d'oscillation du poumon varie à l'inverse de la réplétion de ses vaisseaux; or, l'augmentation légère d'amplitude des oscillations respiratoires, que j'ai pu observer sous l'influence de l'extrait d'hypophyse, était du même ordre de grandeur que l'augmentation à laquelle je pouvais donner lieu en diminuant l'irrigation pulmonaire par une variation circulatoire mécanique, lorsque, par exemple, je comprimais momentanément la veine cave inférieure et restreignais ainsi l'apport du sang au cœur droit et à la petite circulation.

C'est donc, je pense, par action hypotensive sur l'artère pulmonaire et non par action relâchante sur les muscles des bronches, que l'extrait peut exercer sur le jeu mécanique du poumon le rôle favorisant que je viens de signaler.

Action de divers extraits d'organes sur les muscles bronchiques (sous presse). *Volume jubilaire en l'honneur du Professeur Léon Frédéricq*, Liége.

Les extraits de certains organes, indépendamment de l'extrait hypophysaire, déterminent, en injections intraveineuses, des contractions intenses des muscles bronchiques, explorés par la méthode de Dixon et Brodie.

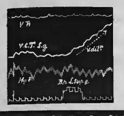
L'extrait de muqueuse intestinale est particulièrement actif à ce point de vue.

Il n'est pas sans intérêt de constater, dans les tissus normaux, des substances qui, si seulement elles venaient à passer dans la circulation, seraient capables de susciter un accès d'asthme.

INNERVATION DE DIVERSES GLANDES VASCULAIRES SANGUINES

Recherches sur l'innervation vaso-motrice du corps thyroïde (avec M. François-Franck), *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, mai 1908, p. 442.

L'innervation vaso-motrice du corps thyroïde avait été étudiée par E. de Cyon et par M. Morat, ainsi que par M. E. Briau, élève de ce dernier; les résultats avaient été divergents. Suivant M. de Cyon, le nerf laryngé supérieur fournit à l'organe des filets vaso-dilatateurs, tandis que, suivant M. Morat, « seul, parmi les nerfs de la région du cou, le grand sympathique produit des effets vaso-moteurs dans la glande thyroïde : vaso-constriction au-dessus, vaso-dilatation au-dessous ». M. Morat voit là un argument nouveau en faveur de l'opinion qu'il a soutenue avec M. Dastre, que « les vaso-dilatateurs (qui ne sont que des nerfs inhibiteurs vasculaires) se perdent dans les ganglions du grand sympathique comme le fait un nerf sensitif dans un centre ».



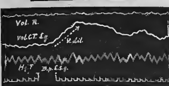


Fig. 1. — Effet vaso-dilatateur thyroïdien de l'excitation du bout périphérique du nerf laryngé supérieur gauche. Le volume du lobe gauche du corps thyroïde (vol. C. T. L. g.) augmente. Ce qui prouve bien qu'il s'agit d'une action vaso-dilatatrice directe, c'est que la pression artérielle fémorale (Hg. F.) ni le volume du rein (V. R) ne présentent aucune modification.

Nos expériences, qui ont été poursuivies avec l'aide de procédés pléthysmographiques appropriés au faible volume de l'organe et dont je ne donne pas ici le détail, nous ont donné des résultats que nous croyons sûrs, après divers contrôles. Nos résultats, différents de ceux de de Cyon sur quelques points, concordent avec les siens sur *l'action vaso-dilatatrice du laryngé supérieur*.

A l'effet dilatateur thyroïdien peut s'ajouter, à la suite de l'excitation du nerf, un effet hypotenseur sur la pression artérielle. E. de Cyon n'a pas hésité à regarder ce phénomène comme causé par la vaso-dilatation thyroïdienne et il lui attribue une très grande importance mécanique. La dilatation du réseau

thyroïdien équivaudrait à une levée d'écluse entre les artères et les veines thyroïdiennes, pour dégorger l'artère carotide, pour y atténuer les élévations de pression, et, par suite, pour régulariser la circulation cérébrale. Mais nous croyons que cet effet est surtout dû à la mise en jeu de la *sensibilité récurrente.*

Quant au *sympathique,* excité dans son bout périphérique aussi bien en deçà qu'au delà du ganglion cervical inférieur, *nous l'avons toujours trouvé vaso-constricteur* à l'égard du corps thyroïde, contrairement aux conclusions auxquelles M. Morat s'était arrêté. Les fibres vaso-constrictives fournies par la moelle à la chaîne sympathique passent par les rameaux communicants dorsaux depuis le 2e jusqu'au 9e.

Quant au *nerf récurrent,* l'excitation de son bout périphérique ne nous a donné que des résultats négatifs ou pour le moins douteux.

Nous avons examiné les *réactions vaso-motrices réflexes.* D'une façon générale, les réflexes vaso-moteurs thyroïdiens ont été vaso-constricteurs; plus rarement on observe des vaso-dilatations réflexes, qui ont été en grande partie sous la dépendance de fibres sensitives contenues dans le cordon cervical et provenant du territoire cardio-aortique; ces fibres pourraient bien jouer un rôle dans la maladie de Basedow. Si la *sympathicectomie* peut faire disparaître une partie des accidents basedowiens, c'est peut-être en supprimant ces voies sensibles; ce n'est pas en supprimant l'innervation vaso-dilatatrice du thyroïde, celle-ci résidant non dans le sympathique, mais dans le laryngé supérieur.

Fig. 2. — Vaso-constriction du corps thyroïde (vol. T. L. g.) en même temps que de la fosse nasale (F. n. g.), par excitation vaso-motrice directe (excitation du bout supérieur du sympathique cervical gauche. Aucune réaction générale comme en témoignent le volume du rein (vol. R.) et la pression artérielle fémorale (Sp. F.)

L'étude des troubles asphyxiques et des oscillations circulatoires spontanées, aussi bien que celle des réflexes, nous a montré le corps thyroïde tantôt réagissant activement par des constrictions, tantôt obéissant passivement à la pression artérielle générale.

Innervation motrice et vaso-motrice de la rate (avec M. François-Franck). *Cours du Collège de France et travaux du laboratoire de François-Franck,* p. 324. Doin, édit., 1904.

On connaît les expériences graphiques réalisées sur la rate par Ch. Roy avec son oncographe. Ayant repris ces expériences avec les appareils à double

valve de Hallion-Comte et étudiant la topographie des nerfs constricteurs spléniques, l'action du pneumogastrique, les réflexes spléno-constricteurs, nous n'avons guère pu que confirmer les résultats du physiologiste anglais.

Il est vraisemblable que dans les variations volumétriques de la rate, *la plus large part doit revenir au tissu musculo-fibreux* de l'organe; certaines particularités de nos courbes s'expliquaient ainsi. Des expériences ultérieures, où M. François-Franck a étudié pour sa propre part les changements actifs du volume de la rate à l'aide de la photographie instantanée, ont achevé de le confirmer dans cette opinion.

Recherches sur l'innervation vasomotrice des capsules surrénales (avec M. Laignel-Lavastine), *Soc. de Biol.*, 7 février 1903.

Malgré la petitesse des capsules surrénales, nous avons pu, chez le chien, appliquer à l'étude de leur innervation vasomotrice la méthode pléthysmographique, à la condition du moins d'employer un système de « relais amplificateurs » que nous avons indiqué ailleurs et que nous avions déjà utilisé pour la détermination des nerfs vasomoteurs du corps thyroïde.

Des *fibres vasoconstrictives*, destinées à la capsule surrénale, quittent la partie inférieure de la moelle dorsale pour aborder le cordon sympathique à partir du 8e communicant, et empruntent le trajet des *nerfs splanchiques*. Elles ne franchissent pas la ligne médiane pour gagner l'organe symétrique.

Suivant ce même trajet nerveux, Biedl croyait avoir démontré, contrairement à nos résultats, exclusivement des fibres vasodilatatrices, mais la technique dont il se servait (évaluation du débit veineux des capsules) était insuffisante à plusieurs égards; l'augmentation du débit veineux, observée par lui, ne prouve pas une vasodilatation active, et pourrait même, coïncidant avec une élévation de la pression artérielle, avoir accompagné une vasoconstriction.

Exploration pléthysmographique de la circulation sanguine dans la capsule surrénale. *Soc. de Biol.*, 20 mars 1920, t. LXXXIII, p. 335.

L'action vasomotrice du sympathique sur la glande surrénale. *Soc. de Biol.*, 19 mars 1921.

Réaction vasomotrice de la surrénale, à l'adrénaline. *Ibid.*, 25 juin 1921, p. 146 (2 fig.).

Je donne l'indication de la technique pléthysmographique employée.

De nouvelles expériences m'ont confirmé dans l'opinion que la note pré-

cédente exprimait. D'autre part je pus m'assurer que l'adrénaline, excitant spécifique du sympathique, provoque dans la surrénale une vaso-constriction. C'était une nouvelle confirmation, indirecte (fig. 3).



Fig. 3.

Il est intéressant de voir les vaisseaux surrénaux sensibles à l'adrénaline, cela semble prouver qu'ils ne sont pas imprégnés d'adrénaline de façon constante, et que cette substance, fabriquée par l'organe, ne s'y diffuse pas, ou du moins pas beaucoup

L'innervation vasomotrice du thymus (avec M. Morel). *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXI, p. 382.

Même sujet (avec tracés). *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, t. XIV, p. 1, janvier 1912.

L'innervation vasomotrice du thymus n'avait pas encore été explorée, que nous sachions. Nous l'avons étudiée sur deux portées de chiots de six à sept semaines. Le thymus reçoit des *filets vaso-constricteurs* qui lui viennent de la chaîne thoracique, où ils parviennent par les quatre et peut-être les cinq premiers rameaux communicants dorsaux.

D'après les résultats des excitations asphyxiques ou réflexes, le thymus doit être un des organes où les réactions vasoconstrictives sont le moins actives.

MODIFICATIONS ANATOMIQUES D'ORGANES DÉTERMINÉES PAR DIVERS EXTRAITS

Modifications histologiques des glandes à sécrétion interne par ingestion prolongée d'extrait d'hypophyse (avec M. Alquier). *C. R. Soc. de Biol.*, 4 juillet 1908, t. LXV, p. 5.

Nous avons fait ingérer à des lapins de l'extrait total d'hypophyse de bœuf : 5 à 40 centigrammes. Sur deux animaux mis à la dose de 5 centigrammes, l'un a vécu pendant treize mois et nous l'avons sacrifié. Quatre (dont l'un recevait 5 centigrammes par jour et les trois autres des doses plus fortes) ont été trouvés morts, sans troubles morbides bien évidents, en neuf à treize mois.

Sans entrer ici dans le détail des résultats donnés par l'examen d'organes divers, je me borne aux faits principaux. Colorations diverses, notamment hématoxyline-éosine, dans cette série comme dans les suivantes. Rein sain, foie légèrement congestionné; pas de lésions sérieuses, capables de retentir sur les glandes endocrines. Les parathyroïdes, l'hypophyse, les surrénales, les ovaires, le pancréas, présentaient des caractères variés, dont nous n'avons pas cru devoir faire état. Rate saine, sans rien qui dénonçât infection ni intoxication.

Nous *avons obtenu, dans le corps thyroïde, des modifications de structure bien définies*, constantes, toujours identiques à l'intensité près, et celle-ci était en raison directe de la quantité d'hypophyse ingérée. Ce qui frappait d'abord, c'était la *diminution de volume des vésicules* et un appauvrissement de leur contenu en colloïde. Quant aux cellules épithéliales, leur protoplasma était sombre et homogène, comme normalement, au voisinage de la cavité vésiculaire; mais

dans sa partie périphérique il était tuméfié et creusé de vacuoles à la façon des cellules à mucus. Ajoutons-y une réduction de volume et de poids de l'organe.

En même temps que nous-mêmes, MM. Rénon et Arthur Delille poursuivaient avec des extraits glandulaires des expériences sur le lapin, en procédant par injections péritonéales répétées. Avec l'extrait hypophysaire, leurs résultats ont été, disent-ils, « exactement conformes à ceux que MM. Hallion et Alquier ont obtenus ». Quelle en est la signification? Nous avions hésité à trancher, mais je me rattacherais volontiers à l'interprétation de MM. Rénon et Arthur Delille, qui voient là un indice de diminution d'activité du corps thyroïde.

Les bons effets de l'opothérapie hypophysaire dans la maladie de Basedow me semblent être à rapprocher de ces données expérimentales.

Modifications histologiques du corps thyroïdien et des surrénales par ingestion prolongée d'extrait surrénal (avec M. Alquier), *Soc. de Biol.*, 4 juin 1910, p. 966.

Nous avons fait ingérer à deux lapins 20 centigrammes de poudre de surrénale par jour et par animal, pendant une année; nous les avons alors sacrifiés. Les seules modifications caractérisées et bien concordantes portaient sur les *thyroïdes et les surrénales*. D'après une opinion courante, elles correspondraient à une diminution de fonctionnement. Je les résume en quelques mots.

Le *corps thyroïde* était relativement petit, ses vésicules diminuées de volume, pauvres en colloïde (laquelle présentait des anomalies de coloration), son épithélium était représenté presque uniquement par des cellules claires.

Dans les *surrénales*, nombreuses petites suffusions sanguines, de diverses dates, à la limite des deux substances et dans la médullaire; altération de la couche spongiocytaire, qui n'est plus différenciée qu'en de rares points. Les éléments de la médullaire ont des mailles larges et sont très chargés de pigment.

Modifications histologiques du thyroïde chez le lapin après ingestion d'extraits de parathyroïde, d'hypophyse et de surrénale (avec M. Alquier), *Soc. de Neurol.*, 26 juin 1913; *Revue Neurol.*, t. XI, 2, p. 41.

Aux documents auxquels nous avons fait déjà allusion dans nos communications précédentes, s'ajoute ici l'examen que nous avons fait du corps thyroïde chez les deux lapins qui nous avaient montré, après ingestion quotidienne d'extrait hypophysaire pendant deux ans, de l'ostéomalacie cranienne; plus les observations de deux lapins soumis à l'ingestion de poudre de parathyroïde (1 mg. chez l'un, 2 mg. chez l'autre chaque jour, pendant trente et un jours;

après quoi on les sacrifie). Enfin nous avions établi des épreuves de contrôle sur l'influence éventuelle de variations d'alimentation et sur les effets possibles d'une poudre de tissu banal (poudre de viande de mouton, à la dose de 0 gr. 50 par jour, administrée à un lapin pendant un mois).

Nous retenons deux séries, concernant l'ingestion de parathyroïde et celle d'hypophyse. Dans l'une et dans l'autre de ces séries, le corps thyroïde présentait comme trait commun une diminution de volume des cavités vésiculaires, mais les modifications des éléments épithéliaux étaient absolument différentes. Après ingestion de *parathyroïde*, ces cellules montraient un protoplasme abondant et riche en substance colloïde; après ingestion d'*hypophyse*, elles avaient leur périphérie vacuolisée à la façon des cellules à mucus et le produit colloïde était très peu abondant, ce qui donnait aux cellules un aspect clair, plutôt légèrement basophile, contrastant absolument avec ce qu'a produit l'ingestion de parathyroïde. Dans le premier cas les modifications ressemblaient à celles que MM. Roussy et Clunet ont observées chez les basedowiens et dans l'hyperthyroïdie expérimentale; dans le second cas elles étaient pour ainsi dire inverses.

Ostéomalacie chez deux lapins soumis à l'ingestion de poudre d'hypophyse (avec M. Alquier), *Soc. de Neurol.*, 9 mai 1912.

Chez deux lapins soumis pendant deux ans aux très fortes doses quotidiennes de 20 centigrammes d'extrait hypophysaire total de bœuf, *ramollissement des os du crâne*, des plus nets. Au microscope, rien qu'une simple décalcification.

Etant donné l'obscurité grande qui règne encore sur la *pathogénie de l'ostéomalacie*, ces faits sont au moins à retenir; il est à se demander si quelque altération de l'hypophyse n'est pas en cause dans le processus dont cette maladie dépend, au moins dans certains cas.

Ces faits nous semblent, d'autre part, assez propres à appuyer l'opinion qui attribue à l'hypophyse *un rôle important dans le métabolisme calcique*; rôle que divers arguments tendent à impliquer, notamment l'altération de l'hypophyse dans la maladie de Pierre Marie, l'acromégalie. Peut-être notre expérience doit-elle sa netteté à la durée vraiment exceptionnelle de l'épreuve : deux ans. Il n'est pas dit, d'autre part, qu'avec une épreuve moins intensive et moins prolongée, les résultats auraient été du même ordre.

MODES GÉNÉRAUX D'ACTION DES EXTRAITS D'ORGANES

Les conceptions directrices de l'opothérapie, *Rev. mens. de méd. interne et de thérap.*, juillet 1909.

Les principes généraux de l'opothérapie, *Bull. méd.*, 22 septembre 1920, p. 853.

L'organothérapie se rattache à la physiologie étroitement. En comptant théoriquement sur les effets de l'extrait d'un organe pour remédier aux troubles résultant d'une maladie de cet organe, Brown-Séquard s'appuyait sur la conception des sécrétions internes qu'il avait édifiée; le triomphe de la théorie a été l'opothérapie thyroïdienne. Pourquoi celle-ci plus que d'autres? C'est, je pense, que le tissu thyroïdien renferme en entrepôt une quantité particulièrement grande de son produit de sécrétion. Quand tel n'est pas le cas, comment interpréter les résultats favorables que dans bien des circonstances l'on obtient aussi? Une autre hypothèse semble être à envisager.

Le fait qu'il s'agit d'expliquer, c'est l'efficacité d'un extrait d'organe employé dans le cas où l'organe de même nom est malade et déficitaire; c'est son action *directe* (Rénon) sur l'organe considéré. A coup sûr, tous les extraits d'organes, n'ont pas manifesté cette loi avec évidence; l'épreuve, pour bon nombre d'organes, a donné des résultats nuls ou douteux, Mais encore est-il que les données cliniques, recueillies par des observateurs dignes de crédit, ont trop souvent vérifié la règle dont nous parlons pour qu'on ne doive pas supposer à celle-ci une certaine portée.

Une chose est digne de remarque, c'est qu'à l'ordinaire, exception faite de certains cas relatifs au corps thyroïde, à l'ovaire, le clinicien a affaire à des organes non pas totalement absents, mais seulement amoindris dans la quantité et surtout dans la qualité de leur tissu. Ne pouvons-nous admettre qu'au lieu de se substituer à la sécrétion interne de ce tissu, ou tout en le faisant dans une certaine mesure, l'extrait exerce sur lui une action élective, produisant la stimulation et favorisant la restauration des cellules lésées?

Cette conception a été émise d'abord, je crois, par MM. Gilbert et Carnot à propos de l'opothérapie hépatique. « Parfois, dit M. Carnot au sujet des cirrhoses, l'usage de l'opothérapie semble déterminer une guérison définitive, probablement en provoquant un certain degré de régénération hépatique. D'une façon générale, l'extrait hépatique agit sur les organes peu touchés, qui peuvent réagir à l'excitant que constitue pour eux l'extrait hépatique.

Par contre, sur les glandes très altérées, l'opothérapie hépatique reste trop souvent sans action. Il en est de ce médicament comme de la digitale, qui produit seulement son effet sur les myocardes en état de réagir. »

C'est là une conception de l'action opothérapique spécifique que j'ai jugée, pour ma part, intéressante et généralisable à tout un ensemble de faits, conception suivant laquelle un extrait d'organe, administré à dose convenable, exalte électivement, chez le sujet qui le reçoit, les aptitudes fonctionnelles (y compris le pouvoir de restauration anatomique) de l'organe de même nom.

A l'appui de cette manière de voir, j'invoquais différentes données expérimentales : l'augmentation de volume des surrénales sous l'influence de l'extrait surrénal, constatée par Caussade et plusieurs autres, non vérifiée par certains; le gonflement thyroïdien obtenu à la suite d'injection de suc thyroïdien par Ballet et Enriquez chez le chien; les indices anatomiques de suractivité hypophysaire constatés par Rénon et Armand-Delille et par Guerrini après administration d'extrait hypophysaire; la sécrétion de l'estomac (séquestré suivant la méthode de Pawlow) que Frouin put provoquer par des injections interstitielles de suc gastrique neutralisé. D'autres faits du même genre ont été rapportés depuis : action élective des extraits de muqueuse intestinale sur la sécrétion de cette muqueuse (Frouin), action stimulante des injections de lait sur la sécrétion lactée.

Si ces données expérimentales peuvent encore être jugées insuffisantes (Starling, Gley) pour entraîner la conviction et, à plus forte raison, pour autoriser une conclusion générale, elles sont du moins suggestives.

Aussi bien n'aurait-on pas de peine à comprendre qu'un organe altéré pût, d'un apport de sa propre substance, soit telle quelle, soit modifiée sans avoir perdu la spécificité chimique de ses constituants essentiels, tirer matière particulièrement appropriée à son fonctionnement et à sa régénération cellulaire. Les composés qu'on fournit ainsi à la cellule malade, ce sont ceux-là même qu'elle a normalement pour tâche d'élaborer et d'utiliser; on concevrait qu'elle eût à leur égard une affinité élective et que, plus ou moins impuissante à les procréer, elle les retînt et s'en servît avec prédilection.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES SÉCRÉTIONS INTERNES

La fonction de sécrétion interne, *Rev. scientif.*, 10 décembre 1908.

La fonction glycogénique du foie et sa régulation, *Gaz. des hôp.*, 28 janvier 1909.

Sur les raisons déterminantes du siège anatomique des glandes à sécrétion interne, *Soc. belge de Biologie*, 19 mars 1920, *in C. R. Soc. de Biol.*, 1920, p. 515.

Les sécrétions internes sont en étroite corrélation, dans leur développement, avec la régularité des échanges, la constance du milieu intérieur, la tendance aux spécialisations. A un degré inférieur de l'organisation, différents faits impliquent des échanges spécifiques directs par diffusion; plus tard à ces échanges se substituent ou mieux s'ajoutent des transports par voie sanguine.

Certains organes se spécialisent tout particulièrement dans cette fonction, et deviennent tout à fait nécessaires à la vie de l'individu; tels sont la glande surrénale, l'appareil thyroïdien, l'hypophyse, organes relativement minuscules, et pourtant essentiels; il n'est peut-être pas sans intérêt de noter que chacun d'eux dérive d'un des trois feuillets du blastoderme, d'un des trois tissus primitifs.

Beaucoup d'organes, vraisemblablement, sinon tous, émettent des produits de sécrétion interne, des « hormones ». Ce sont des hormones, sans doute, qui prennent la plus grande part au maintien des harmonies anatomiques.

Un simple fait d'observation suffirait à nous suggérer cette idée : *certaines cellules échappent à l'influence directe du système nerveux*, ce sont les globules du sang; or, ces cellules elles-mêmes sont de différentes espèces et leurs représentants sont en nombre remarquablement réglé dans le sang circulant; il faut donc admettre, entre les cellules sanguines et les organes qui les engendrent et les emmagasinent, des relations réciproques qui ne peuvent guère avoir lieu que par des produits spécifiques échangés.

Parmi les problèmes que soulèvent les organes spécialisés de sécrétion interne, se pose celui qui concerne leur *siège anatomique*, dont on ne voit pas bien la raison tout d'abord. Il me paraît logique de supposer que leur localisation a été subordonnée, à l'origine, à des conditions de voisinage entre deux organes, établissant leurs échanges d'abord par diffusion, et plus tard par des relations circulatoires directes comme en montrent notre système porte hépatique ou le système porte surrénal des reptiles. J'ai rappelé cette hypothèse en 1920 à l'occasion d'une communication de M. Ide (*Société belge de biologie*, 28 juin 1919) sur le même sujet [1].

Le foie jouit d'une double aptitude : il absorbe du sucre et l'emmagasine sous forme de glycogène ou bien au contraire il en sécrète, suivant que le sucre est en excès ou en défaut dans le sang.

1. Un exemple : quand le pancréas se dégage du foie avec lequel il est confondu dans l'hépato-pancréas, la sécrétine duodénale prend, pour lui parvenir, le grand circuit de la circulation générale.

Cette sorte de phénomène réversible ne serait-il pas aussi le fait des hormones si nous savions les doser aussi facilement que le glycogène et le sucre?

Les hormones. *Presse méd.*, 18 mai 1912.

Dans cet article général, j'ai insisté beaucoup sur ce point : « Une substance excitante ne doit pas recevoir le nom d'hormone tant qu'on peut la considérer comme immuablement incluse dans l'organe qui la fabrique et la recèle; elle passerait, par contre, au rang d'hormone, du jour où l'on aurait démontré que l'organe producteur en cède normalement une partie au sang qui le traverse ».

Comme type d'hormone parfaitement caractérisée, je prenais la sécrétine. Je rappelais aussi que l'inscription de l'adrénaline au rang des hormones était chose généralement admise, parce que l'adrénaline, que l'on sait si active, est d'autre part en abondance maximale dans le sang veineux surrénal. Je rappelais que les autres hormones, s'il est bien difficile de n'en pas admettre l'existence, étaient cependant moins parfaitement démontrées, leur passage dans le sang n'ayant pas été prouvé directement.

Je faisais observer que la substance active d'un extrait, utilisable en thérapeutique, « n'est pas nécessairement une hormone; en effet, ajoutais-je, elle peut être un constituant spécifique du tissu, sans être aucunement susceptible de passer normalement de ce tissu dans le sang ».

Ces citations montrent bien qu'après avoir étudié pour ma part les effets de différents extraits d'organes, je me suis interdit, très explicitement, de rapporter de tels effets à des hormones sans exiger d'autres preuves, sur la nécessité desquelles j'avais par ailleurs insisté.

II

LES INJECTIONS SALINES. L'OSMOSE. LE « LAVAGE DU SANG ». LES ŒDÈMES.

Ce sont des recherches sur les effets des injections chlorurées à diverses concentrations, qui nous conduisirent à critiquer la théorie universellement accréditée du lavage du sang, et à découvrir expérimentalement le rôle d'un excès de chlorures sur la production des œdèmes.

Influence des injections intravasculaires de NaCl sur la constitution moléculaire de l'urine (avec M. Carrion), *Soc. de Biol.*, 25 juillet 1896.

Le chlorure de sodium joue, d'après M. Winter, le rôle régulateur principal vis-à-vis de la concentration moléculaire des humeurs, c'est-à-dire de leur teneur en molécules dissoutes. Nos expériences nous ont paru confirmer les vues de cet auteur, en ce qui concerne la sécrétion urinaire.

Quel que fût le titre (de 6 à 170 p. 1 000) de la solution de NaCl injectée dans le sang, la concentration moléculaire de l'urine et sa teneur en NaCl semblèrent tendre vers un rapport fixe, donc soumis à une loi régulatrice.

Sur le « lavage du sang » (avec M. Carrion), *Soc. de Biol.*, 5 décembre 1898, p. 1015.

Nous avons injecté à des chiens des solutions de NaCl au titre de 6 à 9 p. 1 000; la vitesse d'injection était toujours inférieure à « la vitesse toxique » de MM. Dastre et Loye.

Nous déterminions la vitesse d'élimination des éléments chlorés et des éléments non chlorés de l'urine. S'il y a réellement lavage du sang et des tissus, comme le pensent MM. Dastre et Loye et comme il semblerait séduisant de le supposer en effet, les éléments non chlorés de l'urine doivent, tant que dure la forte diurèse provoquée par l'injection, se trouver entraînés avec une plus grande rapidité qu'à l'état normal.

Or, tout au contraire, même avec des vitesses d'injection très inférieures à la « vitesse toxique » de ces auteurs, *alors que la sécrétion urinaire bat son plein, la vitesse d'élimination de ces éléments dissous est très inférieure à la normale.*

Fait inattendu, l'abondance de la sécrétion aqueuse est donc loin d'être en rapport avec l'intensité de l'élimination des déchets organiques par l'urine.

Ces faits expliquent que, dans certaines intoxications, les injections intensives aient fourni de mauvais résultats, comme je l'ai constaté pour ma part avec Enriquez dans l'intoxication diphtérique expérimentale.

Des injections intraveineuses d'eau de mer, comparées aux injections de « sérum artificiel », *Soc. de Biol.*, 4 décembre 1897.

Un chien de 6 kg. 500 a reçu sans dommage, en onze heures trente, 6 litres 775 d'eau de mer ramenée à l'isotonie. La vitesse d'injection a dépassé du double la vitesse établie comme toxique par MM. Dastre et Loye pour la solution salée dite physiologique, et cependant cette énorme injection a été admirablement supportée, sans laisser aucun trouble.

D'ailleurs, l'eau de mer diluée se rapproche de la composition minérale du plasma sanguin, et, de ce fait, doit troubler, moins que ne fait une solution simple de NaCl, l'équilibre salin du sang; c'est là un point très important.

Des injections intravasculaires d'eau salée dans les infections et de leur mode d'action (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 11 juillet 1896.

Par quel mécanisme les injections intraveineuses d'eau salée interviennent-elles utilement dans la thérapeutique de certaines infections?

Nous avons répété plusieurs fois, avec de légères variantes, l'expérience suivante : on choisit trois lapins semblables; au premier, on injecte de l'eau salée à 7 p. 1 000; ce lapin ne meurt pas; au deuxième, on injecte une dose mortelle de poison diphtérique dans les veines; au troisième, on injecte successivement, toujours par la voie veineuse, de l'eau salée, puis la même dose de toxine. Dans ce dernier cas, la toxine est introduite au moment où la sécrétion rénale est fortement accrue par l'injection d'eau salée; on pourrait penser qu'une bonne partie tout au moins de la toxine va s'éliminer rapidement par le rein, et la gravité de l'intoxication diminuer d'autant. Loin de là, le lapin traité de cette manière succombe plus tôt que le lapin traité par la toxine seule. MM. Dastre et Loye avaient d'ailleurs déjà vu le « lavage du sang » échouer dans l'intoxication diphtérique, réalisée, il est vrai, au préalable, tandis que nous la faisions coïncider avec la diurèse déjà provoquée, condition qu'on pouvait croire exceptionnellement favorable à une action de lavage.

Si l'injection salée est pratiquée chez un animal parvenu à la période ultime de cette intoxication, on voit la pression artérielle, devenue très basse, se relever et il est à un certain degré frappant de constater que *les effets apparents de l'injection suivent une marche parallèle à celle de la pression.* Nous considérons l'abaissement de la pression artérielle comme étant, dans un grand nombre d'infections, la cause prochaine des accidents mortels. Dans les infections comme dans les hémorragies graves, relever et soutenir autant que possible la pression sanguine, c'est remplir une indication urgente, *c'est accorder à la vie un répit,* permettre à l'organisme de prolonger la lutte, et parfois de triompher. Tel est probablement un des principaux bienfaits des injections intraveineuses dans les infections.

Injections intraveineuses d'eau salée dans l'intoxication diphtérique expérimentale (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 26 décembre 1896.

Les injections intravasculaires d'eau salée hâtent la mort des animaux qui ont reçu au préalable une certaine quantité de strychnine dans le sang et retardent, au contraire, la mort quand la strychnine a été introduite dans le tissu sous-cutané (Roger).

D'après des expériences que nous rapportons, l'opposition qui existe entre les effets des injections d'eau salée, dans l'empoisonnement par la strychnine, suivant la voie d'introduction du poison, n'existe pas pour l'intoxication diphtérique expérimentale. Ce point nous a paru intéressant à signaler parce qu'il accentue davantage la différence qui existe dans le mécanisme physiologique des deux modes d'intoxication : par les alcaloïdes et par les poisons bactériens.

Recherchee cryoscopiques et chimiques sur les modifications de la sécrétion rénale provoquées par des injections salées à divers degrés de tension oemotique (avec M. Carrion), *XIII*

Paris, 1900, Section de Physiol., etc.

Dans une longue suite de recherches, nous avons étudié les modifications apportées dans la constitution de l'urine sous l'influence d'injections intraveineuses d'eau salée à des titres très variés, correspondant, suivant les cas, à une tension osmotique inférieure, égale ou supérieure à celle du plasma sanguin. Nous déterminions toujours, sur les échantillons successifs de l'urine recueillie, le point de congélation, la teneur en chlorures, souvent le poids du résidu sec et la densité, parfois l'urée et les phosphates.

Nous résumons dans cette note une partie des résultats obtenus.

La tension osmotique de l'urine s'abaissait, d'une façon générale, à un minimum, en même temps que la diurèse atteignait son niveau le plus élevé. Une particularité intéressante est que le minimum de tension osmotique de l'urine fut le plus souvent inférieur à la tension osmotique de la solution injectée. *Le rein, par conséquent, au moment de la grande diurèse, éliminait une urine moins riche en molécules dissoutes que la solution injectée* : cet organe s'adaptait donc surtout à l'élimination rapide de l'eau.

Autre particularité intéressante. D'après la *théorie de von Koranyi* sur la sécrétion rénale, théorie accréditée à cette époque, le minimum de concentration moléculaire de l'urine devrait être représenté par la concentration du plasma sanguin en molécules chlorées. Or, en injectant dans le sang une solution de chlorure très concentrée, qui devrait nécessairement augmenter la teneur du sang en chlorures, nous avons obtenu des urines dont la concentration moléculaire descendait, de beaucoup, au-dessous du chiffre correspondant à la teneur *initiale* du plasma en chlorures, et, *à fortiori, au-dessous de la teneur du plasma en chlorures au moment où était émise l'urine considérée.*

Nous avons noté, en surchargeant de chlorures le sang d'un animal normal au moyen de solutions hypertoniques, qu'il existait *une limite à l'entraînement de ces chlorures par l'urine*; cette limite était-elle dépassée, il s'ensuivait une rétention de chlorures comme dans certains cas pathologiques.

Nous avons vérifié à nouveau un fait énoncé dans une note précédente, relative au « lavage du sang » : au moment de la plus forte diurèse provoquée par les injections copieuses, il y avait une *rétention des principes dissous*, autres que le chlorure de sodium, éliminés normalement par l'urine; en même temps le poids moléculaire moyen de ces substances diminua, ce qui paraît impliquer que la rétention porte principalement sur les molécules lourdes.

Recherches sur certaines modifications du sang provoquées par des injections salées de tensions osmotiques diverses (avec M. Carrion), *Même Congrès*, 1900, p. 191 des Comptes rendus.

Nos recherches mettent en évidence certains *mécanismes régulateurs* de la composition du sang. « Quand on cherche, disions-nous, comme nous l'avons fait, à modifier la masse totale, la composition centésimale et la concentration moléculaire du plasma sanguin, on constate que *le sang résiste d'une façon remarquable aux perturbations qu'on lui impose.* »

Malgré des injections très copieuses, le *volume total* du sang varie relativement fort peu, comme MM. Dastre et Loye l'avaient vu avec les injections

au titre physiologique. Lorsque l'injection est rapide, une grande quantité d'eau est cependant retenue dans l'organisme; si elle n'est pas dans le sang, où se trouve-t-elle? « Malgré la suractivité des sécrétions, les œdèmes et épanchements qui se produisent parfois, la plus grande quantité de cette eau a été absorbée par les tissus, sans que ceux-ci présentent à l'autopsie rien qui ressemble à une infiltration œdémateuse. » Semblable hydratation des tissus, sans œdème appréciable, a été depuis mise en évidence dans des cas pathologiques, où elle se décèle par des augmentations du poids du corps; quand elle précède l'œdème vrai, elle a reçu le nom de *préœdème* (Widal et Javal).

Les injections fortement hypertoniques augmentent toutefois la masse du sang, alors même qu'elles amènent la sécrétion d'une quantité d'urine dépassant le volume de la solution injectée. Ce phénomène est dû à l'*augmentation de la pression osmotique du sang,* qui appelle dans les vaisseaux l'eau des divers tissus.

Comme MM. Dastre et Loye, nous avons vu que les injections intravasculaires isotoniques abondantes ne faisaient croître la *pression artérielle* que faiblement. Nous avons en outre fait des observations analogues à la suite des injections hypertoniques, en dépit de l'augmentation considérable que subissait la masse du sang.

La *cryoscopie,* appliquée au plasma sanguin, nous a montré que son point de congélation *tend à une remarquable fixité* : « c'est, parmi les qualités du sang que nous avons examinées, celle qui varie relativement le moins ».

La teneur du sang en *chlorures* tend aussi, mais dans une mesure un peu moindre, à la fixité : on le note avec les injections soit hyper, soit hypotoniques.

La fixité de la teneur du sang en molécules dissoutes, ainsi qu'en chlorures, est assurée par les déplacements du chlorure de sodium et de l'eau dans l'intérieur de l'organisme. Le rôle des chlorures comme *agents compensateurs des déficits moléculaires* nous a paru net et conforme aux vues de Winter.

Signalons, enfin, les *élévations de température* que tendent à produire les injections, à un degré d'autant plus élevé qu'elles sont plus concentrées. *Si inertes qu'elles paraissent chimiquement, les solutions de chlorure de sodium modifient donc profondément les échanges.*

Influence de l'addition de chlorure de sodium à une solution toxique sur l'absorption du poison (à propos d'une communication de MM. Charrin et Levatidi), *Soc. de Biol.*, 1er juillet 1899.

Plongeant des grenouilles dans des solutions de strychnine additionnées de chlorure de sodium dans des proportions diverses, nous avons vu que les phénomènes toxiques étaient d'autant plus précoces et surtout d'autant plus

graves que les solutions s'écartaient davantage (10, 20, 30, etc., p. 1 000) du titre isotonique. De trois hypothèses qui sont à discuter, nous sommes amenés à choisir celle-ci : le contact de la solution chlorurée avec la surface absorbante lèse cette surface, et augmente anormalement sa perméabilité.

Sur la diurèse produite par les injections salées intraveineuses (à propos d'une communication de M. Balthazard), *Soc. de Biol.*, 9 juin 1900.

M. Balthazard a observé que les injections salées intraveineuses, au titre de 50 p. 1 000, tout en produisant une diurèse intense, exercent une action défavorable sur la dépuration urinaire, contrairement à ce qu'on aurait pu supposer. Cela confirme les faits que nous avons, Carrion et moi, signalés et que nous avons notés même avec les solutions peu concentrées.

Mode d'action du chlorure de sodium sur l'albuminurie. La théorie de l'osmonocivité rénale (avec M. Carrion), *Soc. de Biol.*, 14 novembre 1903.

L'influence d'un excès de chlorure de sodium sur la production des œdèmes, que nous avons les premiers mise en évidence il y a quelques années, ayant été démontrée par la clinique grâce aux travaux remarquables de M. Widal et de ses élèves, il est en résulté un traitement des néphrites par la cure de déchloruration. Or, il s'est trouvé que cette cure agissait favorablement, non seulement sur les œdèmes, mais encore sur l'albuminurie.

Il semblerait donc que le chlorure de sodium pût nuire au rein malade. MM. Castaigne et Rathery développèrent une hypothèse d'après laquelle cette action nuisible relèverait d'un phénomène d'osmonocivité. Nous critiquons le procédé par lequel ils ont cherché à établir le fait d'observations *in vitro* sur des cellules rénales, traitées par des solutions de diverses concentrations. Cette critique nous a paru d'autant plus nécessaire que le travail dont il s'agit était intéressant et que la méthode proposée paraissait séduisante.

L'explication du rôle joué par l'excès relatif des chlorures dans la production de l'albuminurie est peut-être complexe. Il se pourrait que l'albuminurie fût favorisée par une modification préalable des albumines circulantes. Nous avons constaté, à la suite d'injections chlorurées abondantes chez des animaux, des modifications appréciables *de l'albumine du sang*. On peut concevoir, chez le malade en état de rétention chlorurée, des phénomènes du même ordre, qu'il serait, croyons-nous, intéressant de rechercher.

Contribution à la pathogénie des œdèmes (avec M. Carrion), *Soc. de Biol.*, 25 février 1899.

Nous avons constaté que *les injections intravasculaires d'eau fortement salée déterminent facilement des œdèmes*, spécialement de l'œdème du poumon, qui peut être absolument semblable à l'œdème pulmonaire aigu de l'homme.

Nous faisions observer que chez les brightiques et les cardiaques, « la teneur du sang en molécules dissoutes augmente, et cette augmentation porte principalement sur les éléments minéraux du sang. Si l'on ajoute, disions-nous encore, que les cardiopathies et les néphrites constituent les causes les plus fréquentes de l'hydropisie, il ne paraîtra pas sans intérêt de comparer ces données à certains résultats de nos propres expériences. »

C'est là, à notre connaissance, comme MM. Widal et Javal ont bien voulu le marquer, *le premier travail où le rôle des chlorures dans la pathogénie des œdèmes a été mis en lumière.* On sait avec quelle netteté les recherches de ces derniers auteurs, ainsi que celles de M. Achard avec MM. Lœper, Laubry, etc., ont établi la réalité des faits pathologiques dont nous avions ainsi présumé l'importance.

Les sérums artificiels en thérapeutique, *Bull. de la Soc. de méd. et de chir. pratiques*, 7 mars 1901.

Le « sérum physiologique » (avec M. Carrion), *Arch. gén. de méd.*, 1905, p. 1506.

Au moment où ont paru ces articles, la question du sérum physiologique avait pris une grande importance; la théorie du « lavage du sang » avait fortement séduit les thérapeutes malgré les critiques qu'on pouvait lui adresser et que nos propres expériences, rapportées ailleurs, soulevaient à certains égards; aussi les injections de « sérum physiologique », souvent à très hautes doses, étaient-elles pratiquées largement et dans les cas les plus divers. On avait généralement adopté la solution de chlorure de sodium exactement isotonique au globule rouge, c'est-à-dire la solution à 9 p. 1 000, au lieu de la solution à 7 ou 7,5 p. 1 000, titre auquel on s'était tenu avant que *la notion d'isotonie* eût passé du domaine du physiologiste au domaine du médecin.

Nous nous sommes élevé *contre l'abus que l'on faisait de cette notion* en lui accordant une importance beaucoup trop exclusive alors que celle de *l'équilibre salin des humeurs* était beaucoup plus utile à considérer.

« A quel titre, disions-nous en 1901, doit être la solution de chlorure de sodium destinée aux injections abondantes? La solution à 7,5 p. 1 000 est communément employée, et son innocuité a été aussi largement démontrée que possible. Pourtant, *guidés par des idées théoriques plutôt que par les données*

cliniques et expérimentales, certains auteurs ont récemment proposé comme seule rationnelle la concentration à 9 ou 10 p. 1 000. Ces auteurs disent : « Dans la solution de NaCl à 7,5 p. 1 000, les globules rouges subissent une altération, qui consiste en un léger gonflement par absorption d'eau; ce phénoméne est d'ordre osmotique; il tient à ce que la pression osmotique normale du plasma sanguin, égale à celle du globule rouge lui-même, correspond à une solution de chlorure de sodium non à 7,5, mais à 9 ou 10 p. 1000; cette dernière, à cause de cela, est dite *isotonique* au globule rouge, et c'est elle qu'on doit préférer. » L'argument invoqué est loin d'être aussi entraînant qu'on le suppose, car : 1° la solution à 7,5 introduite dans le sang circulant, même en abondance, abaisse, *de fait*, très peu la pression osmotique du plasma sanguin et par conséquent ne modifie, de fait, le globule rouge que dans une mesure *tout à fait négligeable*; 2° on se préoccupe de l'action exercée sur le globule rouge, et sur les cellules en général, par une variation introduite dans la pression osmotique du sang; fort bien, mais on *oublie de tenir compte de l'équilibre salin* du milieu intérieur; or, quand on ajoute au plasma, qui renferme le chlorure de sodium au taux de 6 p. 1 000, une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1 000, on *trouble nécessairement l'équilibre salin*, dont la grande fixité à l'état normal implique l'importance physiologique trés grande.

« Ces considérations suffisent à montrer qu'il faut se méfier de l'*a priori*, quand il s'agit d'un problème comme celui-ci, dont les données sont multiples et sans doute incomplètement formulées.

« *Même théoriquement*, le titre de 7,5, intermédiaire au titre en chlorures et au titre isotonique, paraît logique, si l'on veut ménager *à la fois*, à un degré suffisant, et la teneur en chlorures et la pression osmotique du plasma. D'ailleurs, empiriquement, ce titre salin s'est montré parfaitement convenable, et c'est là ce qui importe. »

Tout en développant ces considérations d'une façon un peu plus explicite trois ans plus tard, nous ajoutions qu'on ne pouvait que contrarier, par un titre de chlorure relativement élevé, l'effet de « lavage » que l'on escomptait; nous rappelions que, dans nos expériences, il y avait un certain *rapport inverse* entre l'élimination rénale des chlorures et celle des autres éléments.

Si l'équilibre salin des humeurs nous conduisait à préconiser pour la solution chlorurée simple un titre hypotonique, il nous invitait plus encore à *recommander comme sérum physiologique un liquide complexe*, où les éléments minéraux fussent dans des proportions réciproques voisines de celles qui se rencontrent dans le sang. Ainsi, en dehors des considérations d'ailleurs intéressantes que M. Quinton a fait valoir, nous aboutissions à cette conclusion que l'eau de mer convenablement diluée serait substituée avec avantage à la solu-

tion chlorurée comme sérum physiologique, conclusion que d'ailleurs l'expérimentation sur l'animal appuyait. Les travaux de Lœb, Locke, etc., avaient, à la vérité, éclairé les biologistes sur l'intérêt des équilibres salins; mais ils avaient eu peu d'écho dans la pratique médicale, où la simple solution chlorurée prévalait.

A propos de l'osmose à travers les sacs de collodion (avec M. Delezenne), *Soc. de Biol.*, 6 juillet 1907.

Nous critiquons des expériences où MM. Iscovesco et Matza avaient cru voir s'opérer, dans un sac de collodion, une sorte d'action sécrétoire à l'égard des sels. Nous montrons que leurs résultats tiennent à des conditions toutes contingentes, opinion à laquelle M. Lapicque s'associe de son côté.

III

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR LA TOXINE DIPHTÉRIQUE

Nous avons étudié, d'une part, les lésions histologiques que nous avons pu provoquer avec cette toxine et analysé, d'autre part, les désordres physiologiques qu'elle détermine dans les phases successives qui se déroulent aprés son injection dans le sang.

Ulcère gastrique expérimental par toxine diphtérique (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 23 décembre 1893.

Nous avons produit des lésions gastriques par l'injection sous-cutanée de toxine diphtérique chez 7 cobayes, qui succombèrent du 2e au 15e jour, et chez 2 chiens, qui moururerit le 9e et le 14e jour.

Les chiens présentèrent tous les signes d'un catarrhe gastro-intestinal avec vomissements et selles sanglantes. Chez les deux on trouva de nombreuses ecchymoses de l'intestin et de l'estomac et chez l'un, une *ulcération gastrique.*

Chez les cobayes, lésions gastriques prédominant au pylore et sur la petite courbure, ulcérations, régulièrement circulaires ou irrégulières, et nécroses limitées, intéressant presque toute l'épaisseur de la muqueuse. La nécrose constituait évidemment le premier stade de l'ulcération. Au voisinage immédiat de ces lésions, forte congestion et infiltration de cellules rondes, *endopériartérite* des petites artéres dans les régions correspondantes de la sous-muqueuse. Suivant toute vraisemblance, cette derniére lésion a commandé la nécrose.

Chantemesse et Widal, Charrin avaient observé, à la suite d'infections, des ulcérations intestinales. Les ulcérations gastriques que nous avons obtenues de notre côté contribuent à justifier la *théorie infectieuse de l'ulcère rond* de l'estomac. Elles la concilient avec la *théorie de l'artérite oblitérante.* Elles montrent, que *la présence du microbe n'est pas nécessaire à la production de l'artérite.*

Rein granuleux expérimental avec hypertrophie du cœur par toxine diphtérique (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 8 décembre 1894.

Il s'agissait d'un singe, qui succomba à une hémorragie dix mois après deux injections de toxine diphtérique, faites à huit jours d'intervalle.

Les deux reins montraient les lésions classiques de la *néphrite chronique interstitielle.* Fait à noter, les artères de la voûte, comme les artères interlobulaires, étaient indemnes de toute lésion.

L'hypertrophie cardiaque portait sur le ventricule gauche; à l'examen microscopique pas trace d'artérite ni de sclérose. Pas de dégénération musculaire.

Ainsi donc cet examen confirmait une opinion soutenue par M. Brault et contredisait, au moins dans ce qu'elle a d'absolu, la théorie classique : il montrait que *les lésions artérielles ne constituent pas une condition nécessaire de la sclérose rénale.* D'autre part, l'hypertrophie du cœur que nous avons observée était bien une hypertrophie musculaire *simple*, fonctionnelle, sans sclérose.

Au point de vue étiologique, cette expérience confirmait les relations soupçonnées par quelques cliniciens entre le mal de Bright et certaines infections. M. Charrin avait eu un résultat analogue avec le bacille pyocyanique.

Myélite expérimentale par toxine diphtérique (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 14 avril 1904, et *Rev. neurol.*, 31 mai 1904.

Nous avons pu, chez trois animaux, par des injections de toxine diphtérique, réaliser des lésions de myélite.

Du côté de la moelle, vascularisation excessive localisée plus spécialement dans la substance grise. Mais *les altérations les plus importantes consistent d'une part en foyers hémorragiques et d'autre part en foyers de myélite, qui à notre connaissance n'ont pas encore été signalés dans ces conditions.* Les hémorragies, peu étendues, se localisent, d'une façon presque exclusive, dans la substance grise. Les foyers de myélite sont multiples et diversement localisés.

Il s'agit d'une sclérose névroglique à son premier stade, avec destruction des fibres nerveuses au même niveau. Certaines raisons plaident en faveur d'une origine vasculaire, malgré l'absence d'artérite et de thrombose constatées.

Poliomyélite expérimentale par toxine diphtérique chez un singe (avec M. Enriquez), *Cong. de méd. int. de Bordeaux*, 8 août 1895.

Le même singe, qui nous a montré une sclérose rénale consécutive à l'intoxication diphtérique, présentait de son vivant une diminution de volume des

membres, de la parésie, du tremblement. On trouva, à l'autopsie, une *poliomyélite antérieure* dans la moelle lombaire, avec *névrite, certainement consécutive,* des racines antérieures correspondantes. Cellules nerveuses atrophiées et raréfiées; pas d'artérite.

Il semble donc que *les paralysies diphtériques relèvent, pour* une *part plus grande qu'*on *ne le croit,* de la moelle elle-même et *non pas exclusivement des nerfs périphériques, comme* on *le pensait avant nos recherches.*

D'autre part, une même toxine, la toxine diphtérique, peut réaliser, suivant les cas, *tantôt des lésions diffuses, tantôt des lésions* systématisées.

Cette observation et celle qui fait l'objet de la note précédente sont intéressantes. *C'était la première fois* qu'on *obtenait des lésions histologiques de la moelle* non *seulement par injection de toxine diphtérique, mais par injection de toxines microbiennes.* Roger et Bourges avaient obtenu des myélites, mais avec des injections de microbes.

Nos faits venaient appuyer l'origine infectieuse de certaines maladies de la moelle (Strümpell, Pierre Marie).

Sur la période d'incubation dans les empoisonnements par toxines microbiennes (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 29 décembre 1894.

L'injection de toxine diphtérique, même pratiquée à des doses qui dépassent énormément la dose mortelle, *ne provoque aucun trouble immédiat appréciable,* même quand on guette l'apparition du moindre désordre fonctionnel par les moyens expérimentaux, si délicats : aucun trouble, ni de l'appareil circulatoire, comme le prouvent les tracés du pouls et de la pression artérielle inscrits d'une façon ininterrompue durant plusieurs heures, ni de l'appareil respiratoire, comme le montre également la méthode graphique, ni, par conséquent, du système nerveux. C'est au bout de quelques heures seulement que les premiers troubles apparaissent : il existe donc à tous égards une *inévitable période d'incubation.* C'est tout comme pour les contractures après injection de toxine tétanique.

Des expériences antérieures, pratiquées avec des bouillons de culture de microbes pyogènes, préalablement filtrés, nous invitent à croire que cette particularité s'étend à d'autres toxines microbiennes; nous inclinons à regarder certains phénomènes, que nous avions notés immédiatement à la suite de ces injections, comme dus à l'action des substances diverses que les bouillons renfermaient à côté des toxines spécifiques; ces substances étaient forcément assez abondantes, car la faible toxicité des bouillons obligeait à en injecter des

quantités considérables. La toxine diphtérique, trés active pour un faible volume de bouillon, évite cette cause d'erreur.

Donc, la période d'incubation des maladies infectieuses ne représente pas seulement la phase de prolifération latente des germes, mais aussi la phase d'action latente de leurs toxines.

Sur les effets physiologiques de la toxine diphtérique (avec M. Enriquez), *Arch. de Physiol.*, juillet 1895.

Recherches expérimentales sur la toxine diphtérique. — Ses effets sur la circulation et la respiration (avec M. Enriquez), *Arch. de Physiol.*, avril 1898, p. 393.

Etude expérimentale, avec tracés.

I. *Effets de l'intoxication diphtérique sur la pression artérielle, le pouls, la respiration et la température.* — On peut distinguer trois périodes: 1° *phase d'incubation*, tout à fait latente, exempte de tout désordre appréciable à nos procédés expérimentaux d'exploration fine; 2° *troubles déclarés* : le phénoméne capital est une *chute progressive de la pression artérielle*; le *pouls* s'accélére; la *respiration* s'accélére; la *température* s'abaisse; 3° *mort.*

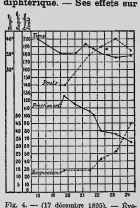


Fig. 4. — (17 décembre 1895). — Évolution de la température, du pouls (fréquence à la minute), de la pression artérielle (exprimée en millimètres de mercure) et de la respiration. La colonne horizontale, en bas, exprime le nombre d'heures écoulées depuis l'injection de toxine diphtérique (chien).

Rien ne prouve mieux la nécessité d'une incubation préalable que l'absence de troubles immédiats même quand la toxine est *injectée directement dans l'encéphale* par le bout périphérique d'une artére vertébrale.

II. *Le cœur et ses nerfs.* — *La paralysie de l'appareil nerveux d'arrêt* se démontre par plusieurs arguments; on s'assure que les pneumogastriques restent directement excitables, la paralysie porte donc sur les *centres.* Les nerfs cardiaques *accélérateurs* restent excitables. Le *myocarde* fléchit dans son énergie, mais demeure directement excitable.

L'animal présente les signes d'une myocardite grave sans lésion apparente du myocarde.

III. *Les vasomoteurs et les vaisseaux.* — *Les centres vasoconstricteurs* sont paralysés, tandis que les voies centrifuges vasoconstrictives et les fibres lisses des vaisseaux demeurent excitables.

IV. *Centres respiratoires.* — Ces centres conservent leur réactivité plus longtemps que les centres vasomoteurs.

V. *Rapports réciproques des phénomènes étudiés.* — Ces divers phénomènes ne se subordonnent pas réciproquement, et les divers appareils qui les commandent sont lésés chacun pour son compte.

La cause immédiate de la mort paraît être la chute de la pression sanguine.

Sur les myélites expérimentales par toxines microbiennes (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 8 janvier 1898.

Le système nerveux dans l'intoxication diphtérique expérimentale (avec M. Enriquez). *Soc. de Biol.*, 15 janvier 1898.

A côté des cas où l'examen histologique des centres nerveux, chez les animaux ayant succombé à l'intoxication diphtérique, a montré des lésions importantes ou légères, il en est où les méthodes les plus délicates ne permettent de déceler *aucune lésion*, malgré des troubles nerveux considérables relevant, à coup sûr, d'une altération fonctionnelle des centres et notamment du bulbe.

Rappelons ici que MM. Guillain et Guy Laroche ont pu démontrer, plus tard, la présence de toxine diphtérique dans le bulbe dans un cas de paralysie diphtérique.

Action de la levure de bière et dee acides qu'elle eécrète eur la toxine diphtérique, *Vol. jubilaire de la Soc. de Biol.*, 1899, p. 677.

Les propriétés curatives des levures, révélées par l'empirisme, étant admises, nous nous sommes demandé si des expériences systématiques pourraient nous renseigner sur leur mode d'action. Parmi ces expériences, il en est qui ont consisté à rechercher l'influence de la levure de bière sur la toxine diphtérique. Cette influence s'est montrée considérable : la levure neutralise la toxine. La suite de nos recherches nous a fait reconnaître que le phénomène était *causé par les substances acides* que la levure sécrète. Les acides, en effet, neutralisent la toxine diphtérique, comme l'avaient noté Roux et Yersin.

Nous avons constaté que *la quantité de toxine annihilée ainsi dans un bouillon était nettement proportionnelle à la quantité d'acide qu'on y ajoutait :* c'est donc là un phénomène chimique obéissant à une loi simple.

IV

ORGANES CIRCULATOIRES

I. — CIRCULATION CAPILLAIRE CHEZ L'HOMME ET DANS DIVERSES MALADIES

Recherches sur la circulation capillaire chez l'homme à l'aide d'un nouvel appareil pléthysmographique (avec M. Comte), *Arch. de Physiol.*, 1894, p. 381.

A l'aide d'un appareil que nous avons imaginé et introduit dans la technique physiologique, nous avons abordé l'étude d'un certain nombre de questions relatives à la circulation périphérique chez l'homme. Notre appareil est commode et permet de multiplier les expériences; il est mobile et permet de faire varier sans difficulté les attitudes; il est fidèle, précis, exempt des causes d'erreurs que comportaient les appareils anciens. Nous étions dès lors invités à contrôler, d'une part, les données fournies par les travaux antérieurs, et, d'autre part, à y ajouter les données nouvelles que notre procédé pouvait seul fournir.

Nous avons toujours exploré simultanément les variations de volume des deux membres supérieurs, qui se servaient mutuellement de témoins, et souvent celle des quatre extrémités à la fois; nous y avons adjoint fréquemment l'inscription du pouls radial.

Toujours nous avons vu les excitations sensitives cutanées, *quels qu'en fussent le siège et la nature*, se traduire par une réaction vaso-motrice généralisée, réaction qui était toujours une *vaso-constriction*, jamais une vaso-dilatation.

Cette vaso-constriction *apparaît dans toutes les extrémités et sa valeur relative dans chacune d'elles ne dépend en aucune manière du siège de l'excitation.*

Certaines excitations des *muqueuses viscérales* (ingestion d'eau froide, etc.), produisent des phénomènes de tous points semblables. Les excitations *sensorielles* (auditives, visuelles, olfactives) agissent de même.

Les excitations *psychiques* (émotion) ont aussi des effets semblables. « Il y a là, sans doute, disions-nous, matière à des études intéressantes au point de vue psychologique. » Ces études ont été entreprises par beaucoup d'auteurs; aucune autre technique ne les eût permises aussi nombreuses à beaucoup près.

Sur les variations de volume des extrémités en rapport avec les mouvements respiratoires (avec M. Comte), *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 216.

On a beaucoup disserté sur cette question. Les avis ont été contradictoires sur plus d'un point. Sans nier l'intervention évidente du cœur dans *certaines* ondulations respiratoires du volume des membres, nous pensons, avec Mosso, que l'*augmentation de volume qui coïncide avec le début de l'inspiration normale est d'origine mécanique* : elle tient à la compression exercée sur les grosses veines extrathoraciques. Nous croyons en avoir fourni des preuves convaincantes, notamment par l'étude comparée des ondulations dans les diverses attitudes; ce genre de démonstration n'était guère possible qu'avec nos appareils personnels.

Contrairement à l'inspiration d'amplitude moyenne, *l'inspiration profonde* est suivie d'une ondulation du volume des extrémités qui offre *tous les caractères d'une réaction vaso-constrictive réflexe*. Son origine serait dans une impression de froid épouvée par l'appareil respiratoire; elle contribuerait pour une part à la lutte de l'organisme contre les déperditions de chaleur.

Nous avons étudié les variations de la circulation digitale en rapport avec des mouvements respiratoires de types divers.

Sur la forme du pouls total fournie par notre pléthysmographe (avec M. Comte), *Arch. de Physiol.*, 1897, p. 96.

Nous étudions les variations de la forme de la pulsation fournie par notre pléthysmographe; nous signalons les causes d'erreur qui peuvent résulter de certains vices de technique dans une étude de ce genre. Nous examinons successivement les points suivants : comparaison entre le pouls artériel (fourni par le sphygmographe) et le pouls total; influence des variations de la pression veineuse et de la pression artérielle générale et locale; influence du débit du ventricule gauche; influence de l'état de relâchement ou de contraction des artérioles; influence de la position du membre exploré.

En expérimentant sur le chien, nous avons obtenu des données très précises, utiles pour permettre d'interpréter les tracés obtenus chez l'homme, et de conclure, de telle ou telle forme de la pulsation, à l'existence de tel ou tel phénomène cardiaque, vaso-moteur, etc., à laquelle cette forme est liée.

Le pouls capillaire, ses rapports avec le mouvement (avec M. Comte), *Rev. Encyclopédique*, 2 sept. 1899, p. 690.

Dans cet article sont utilisés des documents personnels nombreux, relatifs aux *variations du pouls capillaire des doigts en rapport avec l'exercice musculaire.*

Nous étudions l'influence d'un *exercice modéré,* qui détermine progressivement une suractivité circulatoire considérable dans les réseaux périphériques, et celle d'un *exercice violent,* qui apporte à la circulation des troubles considérables. Dans ce dernier cas, il est intéressant de noter que le passage de la position debout à la position assise, et mieux encore à la position couchée, régularise, comme les tracés du pouls capillaire en témoignent, les troubles dont il s'agit,

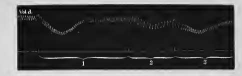


Fig. 5. — Variations du pouls total avec les changements de positions du corps. 1, sujet debout; 2, accroupi; 3, debout.

en même temps que s'atténuent l'essoufflement et l'oppression. Il en ressort que le sujet qui s'asseoit ou se couche après un exercice excessif ne repose pas seulement ses muscles, mais satisfait à des besoins organiques plus essentiels.

Nous étudions le *phénomène de l'effort.* Il faut distinguer deux sortes d'effort, celui qu'on exécute avec la glotte fermée et celui qu'on exécute sans cesser de respirer; celui-ci trouble peu la circulation. Il y aurait intérêt, pour un sujet qui accomplit des efforts prolongés, à éduquer sa respiration à ce point de vue.

Nous recherchons, enfin, l'*influence des variations de position du corps* sur le pouls capillaire. Nous montrons que les vaisseaux subissent, de ce fait, de très fortes modifications de calibre qui ne sont pas seulement passives, mais actives, avec participation des fibres musculaires lisses vasculaires.

Exécuter un travail musculaire, se livrer à un sport, ce n'est pas seulement exercer les muscles actionnés, ceux de la respiration et le cœur : c'est *exercer les muscles lisses aussi bien que les muscles striés,* ceux de la vie organique comme ceux de la vie de relation. Parmi les bienfaits et les méfaits qu'on peut attendre de l'exercice, les effets de cet ordre, pour avoir été négligés, ne sont certes pas des moins importants.

Vasoconstriction avec rougeur de la peau, particulièrement sous l'influence du froid (avec M. Comte), *Soc. de Biol.*, 16 décembre 1899.

Des effets du froid sur la circulation cutanée. *Lect. à l'Acad. de méd.*, 1912, (inédit).

On considère généralement la rougeur superficielle d'un organe comme un témoignage fidèle d'une vasodilatation, donc d'une dilatation des artérioles (tout au moins en l'absence d'un obstacle à la circulation veineuse, capable de produire une hypérémie *a tergo*, passive). Mais cette rougeur peut tenir à une dilatation paralytique *tout à fait limitée aux capillaires les plus superficiels.*

Tel est le cas pour la rougeur, quelquefois intense, que le froid local provoque sur la peau : elle est loin de traduire une vaso-dilatation dermique; elle s'accompagne, en effet, d'une diminution d'amplitude du pouls capillaire et d'un ralentissement de la circulation. *La dilatation des capillaires superficiels, qui est cause de la rougeur, n'implique pas que le sang circule activement, même dans ces capillaires*, car la tache pâle que produit, sur le fond rouge, une compression passagère, ne s'efface qu'avec une certaine lenteur.

Il ne faudrait donc pas s'appuyer, comme on l'a fait, sur le phénomène rougeur, pour contester l'influence vaso-constrictive que le froid exerce sur la peau, et qui joue un rôle important dans la régulation thermique.

M. J. Lefèvre (*Soc. de Biol.*, 13 janv. 1900) dont les travaux sont très intéressants et, par suite, les critiques non négligeables, a contesté l'influence vaso-constrictive du froid sur la peau. Suivant lui, dans la peau soumise au froid la circulation deviendrait plus active, et la rougeur de la surface en témoignerait réellement en dépit des conclusions tirées de notre résultat pléthysmographique, qui seraient critiquables. Le pléthysmographe, objecte M. Lefèvre, enregistre les variations de plusieurs tissus à la fois, et non de la peau seule, « il enregistre une résultante de plusieurs grandeurs vasomotrices, qui peuvent être de signe contraire. » L'objection serait valable pour les pléthysmographes des types François-Franck ou Mosso, mais non pour le nôtre, qui s'applique aux doigts seuls, où il n'existe sensiblement qu'un tissu qui soit vasculaire et extensible : la peau.

M. Lefèvre a critiqué aussi l'argument que nous tirons de la rapidité relative d'effacement de la tache blanche faite par une compression momentanée. Dans l'hypérémie froide, « le sang, dit-il, continue à bien circuler dans la peau »; notre épreuve de la tache blanche elle-même, répétée par lui, le lui aurait prouvé. Or, quel a été le résultat de sa propre expérience? Immersion comparative des deux extrémités supérieures dans de l'eau à la température de 10° à gauche, de 43° à droite. Légère pression sur la peau hyperémiée. La pâleur demande pour se dissiper 3 secondes à gauche, 2 secondes à droite. « Dans les deux genres

d'hypérémie les vitesses de circulation, conclut M. Lefèvre, sont du même ordre. » Toujours est-il que la vitesse de circulation *fut plus faible dans la peau refroidie que dans la peau réchauffée*; les résultats comparatifs constatés par cet expérimentateur confirment donc notre conclusion.

(Pour marquer l'indépendance relative qui peut se manifester dans le degré de béance des diverses sortes de vaisseaux d'un même tissu, on pourrait employer les termes : *d'artério-motricité, capillo-motricité, veino-motricité*, et dire : *le froid localement est artério-constricteur et capillo-dilatateur.*)

Sur les réflexes vasomoteurs bulbo-médullaires dans quelques maladies nerveuses (hystérie, syringomyélie, etc.) (avec M. Comte), *Arch. de Physiol.*, 1895, p. 90.

Notre pléthysmographe nous rendait faciles des recherches sur divers malades atteints d'affections nerveuses variées, organiques ou non.

Ces réflexes font défaut quand on porte l'excitation sur une région où la peau est anesthésiée par suite d'une lésion *organique*; au contraire *ils se produisent avec des caractères absolument normaux quand on excite une région frappée d'anesthésie hystérique*. Ce fait, que nous avons établi par un grand nombre d'expériences, constitue un argument, et non des moindres, *en faveur de la nature toute psychique de l'anesthésie hystérique*.

Dans l'*état hypnotique* (somnambulisme, léthargie), les phénomènes vasomoteurs consécutifs soit aux excitations sensitives banales (même en l'absence de toute perception apparente), soit aux excitations émotives que provoque une menace, par exemple, gardent (*même en l'absence de toute manifestation apparente de la conscience*), leur intégrité[1].

Dans la *syringomyélie*, les excitations sensitives, même lorsqu'elles étaient faites sur des régions non anesthésiées, ont déterminé des réactions vasomotrices nulles ou peu marquées, comme si le système vaso-moteur était paralysé.

Dans la *maladie de Basedow*, les vaso-constricteurs ne sont pas paralysés, comme on aurait pu le penser d'après la diminution de résistance électrique.

Chez divers malades, des *paralysies vasomotrices locales* se sont traduites

1. A des malades particulièrement suggestibles en état d'hypnose, j'ai suggéré des sensations qui, si la chose suggérée avait été réelle, se seraient accompagnées de variations vasomotrices connues : je suggérais, par exemple, qu'il faisait très chaud, que les mains devenaient chaudes, ou bien l'inverse mais je n'ai jamais vu se manifester dans ces conditions aucune varation en rapport avec l'illusion provoquée, qui se traduisait seulement par un effort pour *imiter* certains effets logiques, tel le battement pulsatile des doigts chauds, serrés dans l'appareil, par des mouvements rythmés inconscients.

par une dilatation vasculaire locale, résultant de la vasoconstriction que l'on constatait dans les régions saines.

Ces recherches ont leur intérêt, au point de vue non seulement clinique et psychologique, mais encore physiologique; elles équivalent, en effet, à des applications de la méthode expérimentale et profitent même de dissociations fonctionnelles que celle-ci serait impuissante à obtenir chez l'animal.

Recherches sur la rapidité de la circulation capillaire de la peau dans divers cas pathologiques (avec M. Laignel-Lavastine), *Soc. de Biol.*, 26 juillet 1902, et *Soc. méd. hôp.*, 1902.

Nous avons relevé, chez des sujets sains et surtout chez des malades, la rapidité avec laquelle s'efface la tache blanche provoquée sur la peau, non point par un frottement (comme c'est le cas pour l'intéressant signe de Sergent), mais par une simple compression passagère, agent d'anémie essentiellement mécanique. Le retour de la rougeur étant d'autant plus rapide que la circulation capillaire était plus active, nous devions nous attendre à voir le phénomène étudié varier dans des circonstances pathologiques diverses, capables de modifier l'action cardiaque, la circulation artérielle, l'innervation vasomotrice.

Nous avons trouvé la circulation capillaire accélérée dans les *maladies fébriles*, notamment dans la fièvre typhoïde.

Dans les *névroses vasomotrices*, la circulation capillaire est tantôt ralentie (maladie de Raynaud), tantôt accélérée (érythromélalgie.) Elle est accélérée dans la maladie de Basedow.

Chez les *artérioscléreux*, les vieillards, la tache blanche ne s'efface que d'une façon relativement lente; cela s'explique par le rétrécissement des artérioles.

C'est surtout quand le cœur fléchit que la tache blanche provoquée est longue à s'effacer; lorsqu'elle y met 10 secondes et plus, on peut prévoir la mort par asthénie cardiaque (au cours des pyrexies).

PRESSION ARTÉRIELLE

Sur un procédé d'évaluation de la pression artérielle chez l'homme (avec M. Comte), *Intermédiaire des Biologistes*, 1899, p. 303.

On dispose, autour du bras ou de l'avant-bras, un manchon, formant bracelet, constitué par une paroi extérieure rigide et par une paroi intérieure souple, en baudruche; entre ces deux parois, un espace clos où l'on insuffle de

l'air sous une pression connue. Un pléthysmographe Hallion-Comte est placé sur les doigts. Comprimons le bras : le sang continue d'affluer, le volume des doigts augmente. Faisons croître la pression : quand elle équilibrera la pression artérielle, le sang cessera d'affluer aux doigts, leur volume restera stationnaire. Diminuons maintenant la pression : quand elle sera devenue inférieure à la pression artérielle, le sang passera de nouveau, et le volume des doigts, de nouveau, augmentera. Ainsi de suite. On peut, de ce procédé, tirer une évaluation approximative de la pression artérielle : approximative, car la résistance des tissus sous le manchon entre en ligne de compte.

Sur l'hypotension artérielle dans la pneumonie (à propos d'une communication de MM. Gilbert et Castaigne), *Soc. de Biol.*, 15 juillet 1899.

Les affections intrathoraciques capables de faire obstacle à la circulation pulmonaire tendent, mécaniquement, à diminuer la pression aortique en diminuant l'apport de sang au cœur gauche. Peut-être ce mécanisme intervient-il dans les pneumonies étendues, à côté de l'empoisonnement par les toxines. Il en est ainsi, en tout cas, dans l'œdème pulmonaire, comme nous l'avons constaté expérimentalement, M. Carrion et moi.

Présentation d'un sphygmomanomètre (avec M. Enriquez), *Cong. internat. de Méd.*, Madrid, 1903.

Nous avons apporté, au sphygmomanomètre du type Riva-Rocci, certaines modifications qui ont paru avantageuses[1].

Mais, dans la suite, nous avons été amenés à imaginer un appareil dont l'emploi, combiné avec celui du sphygmomanomètre de Potain, rend celui-ci plus commode; je le signale ci-après.

Appareil compresseur palmaire, supprimant la pression par récurrence dans l'artère radiale, pour l'évaluation de la pression artérielle chez l'homme (avec M. Enriquez), *Cong. de Méd.*, Paris, octobre 1904.

Lorsqu'on évalue la pression artérielle à l'aide du sphygmomanomètre de Potain, il faut, avec un doigt, comprimer fortement le bout périphérique de l'artère radiale, tandis qu'avec le doigt voisin on recherche le moment précis auquel apparaît le pouls au voisinage du point comprimé. Cette

1. Voyez les Rapports de MM. Bosc et Vedel et de M. Vaquez sur la « Pression artérielle dans les maladies ». *Congrès de Méd.*, 1904.

manœuvre est délicate pour qui n'y est pas entraîné. Nous supprimons cette difficulté.

A l'aide d'un compresseur spécial, qui se pose en quelques secondes, nous comprimons les arcades palmaires, par lesquelles s'anastomosent les bouts périphériques des artères radiale et cubitale, et nous excluons ainsi le pouls récurrent. La main de l'observateur chargée d'explorer la radiale jouit alors de toute sa liberté, l'index exécute son palper avec une délicatesse et une finesse de sensibilité parfaites.

V

ORGANES RESPIRATOIRES

ŒDÈME ADRÉNALINIQUE

Recherches expérimentales sur les effets circulatoires et sur les accidents d'œdème pulmonaire par l'adrénaline (avec M. NEPPER), *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, novembre 1911, p. 887.

Pour étudier expérimentalement les conditions circulatoires liées à la production de l'œdème aigu du poumon, le procédé de choix paraît être de le provoquer par injection intraveineuse d'adrénaline, chez le lapin, tout en explorant simultanément la pression sanguine dans différents territoires de la grande et de la petite circulation. Mais on se heurte à de sérieuses difficultés techniques, inhérentes en partie à la petitesse de l'animal et que des dispositions spéciales nous ont permis de surmonter.

Nous avons réussi à inscrire, en même temps que la pression aortique (carotide) celle de l'oreillette gauche, en aval du poumon, et celle du ventricule droit, en amont; parfois, sans ouvrir le thorax, nous introduisions une sonde dans la veine jugulaire ou dans le ventricule droit.

Nos conclusions sont les suivantes :

L'hypertension aortique, déterminée par une forte injection intravasculaire d'adrénaline, tend à provoquer une stase en aval, dans le réseau pulmonaire ; c'est dans ces conditions qu'a lieu l'œdème aigu du poumon; mais *cet effet ne se produit que si le ventricule gauche devient insuffisant et se laisse forcer* (fig. 8, p. 61). Le degré de résistance du cœur est donc chose essentielle.

Nous avons des raisons de penser qu'à ce facteur hydrostatique de l'œdème du poumon, peut s'ajouter *une altération toxique des capillaires* de l'organe, mais cette action, à elle seule, ne saurait en tout cas être suffisante, si elle existe, dans le cas de l'œdème adrénalinique.

En effet, quand une première injection forte d'adrénaline n'a pas déclenché l'œdème, les suivantes, dont les effets hypertenseurs vont diminuant, finissant même par s'inverser, deviennent impuissantes à déterminer des œdèmes,

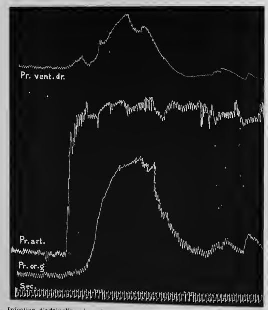


Fig. 6. — Injection d'adrénaline n'ayant pas provoqué d'œdème; ses effets sur la pression artérielle (carotide) et sur les pressions en aval du poumon (oreillette gauche) et en amont (ventricule droit).
L'hypertension en amont et en aval du réseau pulmonaire; donc dans ce réseau lui-même, n'est que passagère, malgré une hypertension aortique soutenue. Le ventricule gauche, par suite, n'a fléchi que momentanément.

alors que leurs effets nocifs éventuels sur les capillaires doivent logiquement s'être accumulés d'injection en injection.

Il est permis de supposer que les mêmes processus interviennent dans tous les cas d'œdème pulmonaire aigu en pathologie humaine : notamment qu'une insuffisance fonctionnelle du ventricule gauche est le grand point.

Il est à noter que, rapidement, l'œdème aigu met obstacle à la circulation

sanguine dans le poumon, car on voit la pression baisser en aval de l'organe, dans le cœur gauche et l'aorte, tandis qu'elle s'élève momentanément en aval, dans le ventricule droit, où elle fléchit finalement quand la mort arrive (fig. 9, p. 63).

Notons incidemment que l'œdème, chez le lapin, demande pour se produire une dose d'adrénaline très forte, hors de proportion avec celles qu'on emploie chez l'homme, et encore faut-il, par surcroît, que cette dose soit injectée dans une veine directement et rapidement ; ce sont là des conditions bien différentes de celles auxquelles on a affaire en thérapeutique. Notons aussi qu'il paraîtrait difficile de s'appuyer exclusivement sur l'œdème adrénalinique expérimental pour attribuer certains œdèmes aigus, chez les brightiques, à une sécrétion exagérée d'adrénaline par hyperépinéphrie, processus qu'on ne saurait guère concevoir très brusque, brutal, comme dans le cas de l'œdème adrénalinique expérimental.

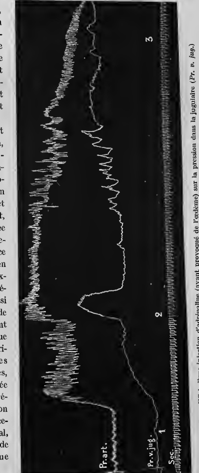


Fig. 7. — Effet d'une injection d'adrénaline (ayant provoqué de l'œdème) sur la pression dans la jugulaire (*Pr. v. jug.*) en même temps que sur la pression aortique (Pr. art.).

En 1, injection, en 2, phénomène spontané. En 3, apparition de la surime rosée trachéale. Contrairement à ce qui se voit sur la figure 5, le ventricule droit se montre insuffisant ; de là une augmentation progressive de la pression veineuse jugulaire.

SUR LE PHÉNOMÈNE DE L'EFFORT

La pression artérielle pendant l'effort (avec M. Comte), *Soc. de Biol.*, 7 novembre 1896.

Même sujet, *Ibid.*, 28 novembre 1896.

A la suite de nos recherches relatives aux variations du pouls artériel et de la circulation capillaire, nous sommes conduits aux conclusions suivantes :

1° Pendant l'effort musculaire *soutenu*, il y a, non pas augmentation, mais *diminution* de la pression artérielle. Nous montrons, que, si Marey a émis une opinion contraire, c'est qu'il a pris pour un indice d'élévation de la pression artérielle une ascension du tracé de l'artère radiale due à l'action de la pression veineuse sur le sphygmographe.

2° C'est après la cessation de l'effort que se produit, à la suite d'un afflux surabondant du sang au cœur droit et au poumon, une élévation *passagère* de la pression artérielle.

Nous insistons là sur un point que nous avons développé par la suite en étudiant les effets circulatoires des exercices musculaires variés, à savoir l'influence très considérable qu'un simple changement d'attitude du corps exerce sur les pressions intravasculaires et sur les contractions du cœur.

LA RESPIRATION AUX GRANDES ALTITUDES

Recherches expérimentales sur l'influence des variations rapides d'altitude sur les phénomènes chimiques et physiques de la respiration à l'état de repos (*recherches faites au cours d'une ascension en ballon*) (avec M. Tissot), *Académ. des Sciences* et *Soc. de Biol.*, 30 novembre 1901.

Recherches expérimentales sur l'influence des variations rapides d'altitude sur les gaz du sang et sur la pression artérielle (*Idem*, *Ibid.*).

Malgré la raréfaction de l'air dans les hauteurs où nous avons opéré, la ventilation pulmonaire n'a fait aucun effort de compensation et a même diminué; les gaz du sang, loin de se raréfier, ont augmenté; les échanges enfin, n'ont pas changé d'intensité.

Ces recherches furent effectuées à bord d'un ballon. Les résultats obtenus sur deux sujets à différentes altitudes entre zéro et 3 500 mètres sont relevés en tableau; ils nous permettent les conclusions suivantes :

1° La quantité absolue d'air qui entre dans le poumon par minute, mesurée à 0° et 760 mm. (*débit respiratoire réel*), diminue alors que l'altitude s'accroît

2° Les altérations de l'air expiré augmentent à mesure que l'altitude s'accroît; la proportion d'oxygène absorbée et celle d'acide carbonique. exhalée p. 100 dans l'air expiré s'accroissent à mesure qu'on s'élève.

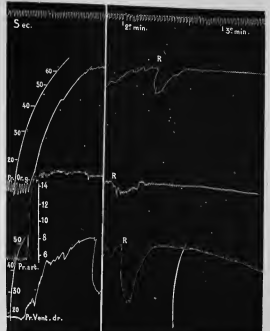


Fig. 8. — Effets d'une injection d'adrénaline provocatrice d'œdème sur la pression sanguine dans la carotide, l'oreillette gauche et le ventricule droit.

Avec l'ascension de la pression carotidienne (*Pr. art.*), on constate une ascension de la pression en aval du poumon, dans l'oreillette gauche (*Pr. g.*) et en amont, dans le ventricule droit (*Pr. vent. dr.*), donc aussi dans le réseau pulmonaire. — Conclusion : Insuffisance du ventricule gauche qui, au lieu d'être passagère comme dans les cas où l'œdème a fait défaut (fig. 2), s'est soutenu.

Ce fait indique que le sang prend toujours dans l'air à peu près la même quantité absolue d'oxygène par minute, mais que, le trouvant dans cet air à une tension de plus en plus faible, il doit, pour maintenir constante la quantité

qui lui est nécessaire, en prendre une quantité de plus en plus forte pour 100 centimètres cubes d'air; les chiffres du tableau dressé par nous pour établir l'*Intensité absolue des échanges* montre *l'égalité sensible de cette intensité à toutes les altitudes* et donne la preuve de ce fait. *Ainsi donc se rétablit l'équilibre*, qu'on aurait pu croire rompu par l'examen seul du *débit respiratoire réel.*

3° Le *débit respiratoire apparent*, c'est-à-dire mesuré à la pression barométrique et à la température du milieu dans lequel le sujet respire, varie peu ou a tendance à diminuer dans les deux expériences, mais surtout chez l'un des deux sujets, lorsque l'altitude s'accroît. En tout cas il est certain qu'il n'augmente pas.

4° Le *quotient respiratoire* a varié en sens inverse de la marche qu'il aurait dû suivre si l'acide carbonique exhalé obéissait aux lois de la dissolution des gaz. Donc, jusqu'à 3 500 mètres d'altitude, l'exhalaison de CO^2 par le poumon n'est pas influencée par les variations de la pression barométrique. Ce fait est confirmé par l'analyse du sang.

Les recherches relatives aux gaz du sang et à l'état de la pression artérielle ont été faites sur un chien de 48 kilogrammes, transporté avec nous en ballon.

Les conclusions suivantes ressortent d'un tableau sur lequel sont consignés les résultats :

1° Jusqu'à 3 500 mètres, l'oxygène et l'acide carbonique contenus dans le sang ne suivent pas les lois de la dissolution des gaz. Ils varient, au contraire, à l'inverse de ces lois.

2° L'azote contenu dans le sang suit les lois de la dissolution des gaz : il s'échappe à mesure que l'altitude augmente.

3° La quantité totale de gaz contenue dans le sang augmente avec l'altitude.

4° La quantité d'oxygène et de CO^2, dans le sang, augmente avec l'altitude.

La pression artérielle n'a pas varié sensiblement avec l'altitude, bien qu'à 3 500 mètres la dépression barométrique atteignît 27 à 28 centimètres de mercure.

Expérience montrant l'unilatéralité des effets moteurs laryngés de chaque récurrent malgré l'apparence d'effet bilatéral à la vue (avec M. François-Franck), *Soc. de Biol.*, 8 juillet 1904.

En examinant la glotte, *de visu*, quand on excite un récurrent, on voit les deux cordes vocales se rapprocher l'une de l'autre et venir au contact. De plus, chacune des cordes prend une forme raccourcie et bombée. L'effet glottique bilatéral apparaît comme incontestable et ce fait a donné le change pour une bilatéralité de l'excitation motrice.

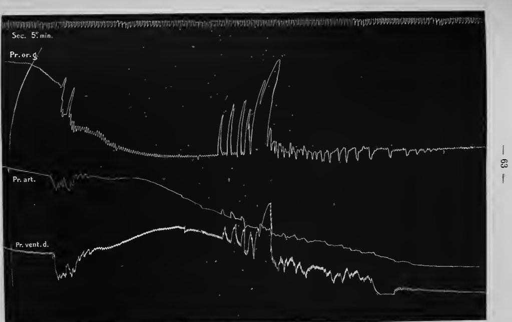


Fig. 9. — Évolution terminale des pressions sanguines au cours de l'œdème pulmonaire provoqué.

Interprétation. — L'œdème obstrue la circulation pulmonaire. De là : 1° baisse de pression en aval, dans l'oreillette gauche (*Pr. or. g.*) et dans l'artère carotide (*Pr. art.*); 2° augmentation en aval, dans le ventricule droit (*Pr. vent. dr.*) Finalement, tout fléchit; mort.

On s'explique ainsi que certains expérimentateurs aient été amenés à affirmer l'action croisée de chaque récurrent, surtout à la suite des recherches d'Exner et d'autres observateurs, qui auraient constaté une dégénérescence des fibres musculaires dans la moitié du larynx opposée au nerf récurrent réséqué.

Mais déjà le fait semble douteux quand on explore, avec le doigt, la consistance de chaque corde vocale au moment où le récurrent est excité : la corde vocale correspondante se raccourcit *et durcit*; la corde vocale opposée, tout en se raccourcissant, *reste flasque*. Si l'on substitue au doigt deux explorateurs convenablement disposés, la certitude d'une cause d'erreur, dans la conclusion à laquelle a conduit l'observation visuelle simple, apparaît tout à fait nettement. La comparaison des mouvements des deux cartilages aryténoïdes, par le même procédé, entraîne exactement la même conviction.

Nous montrons enfin que la cocaïnisation préalable des groupes musculaires d'un côté du larynx, tout en paralysant ces muscles, n'empêche pas, dans l'excitation du nerf récurrent opposé, la corde vocale cocaïnisée de prendre à la vue une forme qui paraît faussement répondre à une contraction active.

La circulation pulmonaire. (Mémoire inédit) en collaboration avec M. Plicque, Rapport *in Bull. de l'Acad. de méd.*, 1904, p. 511.

Dans ce mémoire, consacré à la circulation pulmonaire, notre principale contribution expérimentale personnelle est l'étude de cette circulation dans les conditions de la respiration naturelle.

Chez un chien, nous ouvrons le thorax par la section d'un espace intercostal sur toute sa longueur; cet espace étant maintenu largement béant au moyen de forts crochets, nous explorons les pressions sanguines en amont et en aval du poumon. Les tubes manométriques passent à travers la paroi thoracique, et sont disposés de telle sorte qu'on pourra refermer le thorax, le vider d'air et permettre à l'animal, jusque-là soumis à la respiration artificielle par insufflation rythmée, de respirer dans les conditions naturelles comme l'indique le rapporteur.

« Quand on a rétabli l'aspiration pleurale dans le thorax refermé, tout n'est pas fait : il faut que l'expérience manométrique se poursuive en quelque sorte indéfiniment, sans coagulation dans les canules et dans les tubes. C'est là une grosse difficulté que l'auteur a surmontée en faisant arriver d'une façon continue, dans le tube manométrique, un courant de la solution de sérum physiologique, qui empêche la formation des caillots. Pourvu que cet afflux constant s'opère très lentement, les indications manométriques sont aussi exactes qu'avec les procédés usuels. Grâce à cette technique rigoureuse, on était donc en mesure

de reprendre l'étude de la circulation pulmonaire au point de vue de la critique des travaux antérieurs et d'aborder de nouvelles recherches. »

Les études de François-Franck, avec Lalesque, sur les *conditions mécaniques* de la circulation pulmonaire, sont ici confirmées; « *l'action vaso-constrictive pulmonaire des sympathiques, la topographie des vasomoteurs et les réflexes vasculaires* sortent intacts de cette critique qui s'exerce fortement sur d'autres points ».

Administrant du *nitrite d'amyle*, nous en établissons « par la voie expérimentale, et non plus par induction », *l'action vasodilatatrice pulmonaire*; celle-ci précède l'effet produit sur les vaisseaux du système aortique. La démonstration de cette action n'était pas sans intérêt, d'abord au point de vue physiologique, à cause de la faible tonicité que l'on accorde aux artérioles pulmonaires, ensuite au point de vue de la thérapeutique expérimentale, étant donné que la vasodilatation pulmonaire, en diminuant d'une part le travail du cœur droit, en soulageant d'autre part le cœur gauche par réduction de la masse de sang qu'il propulse, doit contribuer aux effets du médicament dans une mesure notable.

VI

ORGANES DIGESTIFS

GLANDES SOUS-MAXILLAIRES ET LANGUE

Innervation de la glande sous-maxillaire (avec M. François-Franck). *Cours du Collège de France et travaux du Laboratoire de François-Franck*, p. 305. Doin, édit., 1904.

Nous avons employé pour la glande un appareil volumétrique approprié, à deux valves, sans que la circulation fût gênée. Quelques courbes, publiées en 1894 par M. François-Franck (Sur les réflexes ganglionnaires, *Arch. de phys.*, p. 723, 1894) renseignent sur la précision de ce mode d'exploration.

En même temps on appréciait l'écoulement salivaire, qu'on jaugeait. Dans les expériences où étaient enregistrés simultanément les effets volumétriques et sécrétoires des excitations nerveuses, on recueillait d'autre part les courbes du volume de chaque moitié de la langue et de la lèvre ainsi que celle des variations de la pression récurrente dans l'artère faciale. On avait ainsi tous les éléments d'appréciation requis dans une recherche aussi complexe.

Les actions vasoconstrictives et vasodilatatrices observées se résument de la façon suivante :

1° On établit l'action vasoconstrictive sous-maxillaire du *sympathique* cervico-thoracique et l'action vasodilatatrice du *nerf tympanico-lingual* ou de la *corde du tympan* ; tous les modes d'exploration concordent.

2° A la suite de l'anémie produite par l'excitation du sympathique, survient dans la glande une importante *vasodilatation*; celle-ci est-elle active ou passive? Elle disparaît après suppression des centres bulbaires par destruction ou par cocaïnisation. Il semble donc *qu'elle provient d'une stimulation bulbaire vasodilatatrice résultant de l'anémie glandulaire produite par l'action vasoconstrictive.* Cette anémie aiguë semble bien être en cause, car le même effet vasodilatateur secondaire s'observe à la suite de la compression artérielle. Il ne dis-

paraît pas, notons-le, toujours complètement après section de la corde, ce qui conduit à penser que dans la glande elle-même, existent des mécanismes suffisant à produire la vasodilatation active consécutive à l'anémie aiguë.

3° Les filets vasoconstricteurs sous-maxillaires du sympathique se rendent directement à leur destination, sans emprunter d'autres nerfs pour voies.

4° La vasodilatation produite par la corde du tympan, type classique d'action vasodilatatrice directe, s'établit avec un retard très minime sur l'excitation; après une excitation de 2 ou 4 secondes au plus, l'effet n'atteint son maximum qu'en 90 secondes environ et il ne décroît ensuite que très lentement; la glande ne reprend son volume premier que 2 minutes 1/2 après le début.

5° D'après certains faits que nous avons observés, on peut se demander si le cordon cervical ne contient pas quelques filets vasodilatateurs.

6° Les excitations sensitives générales provoquent, en général, une *vasoconstriction* réflexe de la glande, tandis que *celles du bout central du vague isolé semblent plutôt aptes à produire la vasodilatation*; c'est, du reste, un fait souvent noté par nous, que cette sorte de spécificité réflexe du nerf vague; nous l'avons retrouvée dans les viscères abdominaux.

7° *L'irritation du canal de Wharton* par une ligature produit fréquemment un arrêt de la sécrétion sous-maxillaire par inhibition. Cet effet ne se produit pas après la cocaïnisation locale du canal.

Innervation vasomotrice de la langue (avec M. François-Franck), in *Cours du Collège de France et travaux du laboratoire* de François-Franck, Doin, édit., 1904.

L'oncographie linguale, telle que l'avaient pratiquée von Anrep et Cybulski, Piotrowsky, avait porté sur la totalité de l'organe, ce qui exposait à des erreurs, notamment en ce qui concerne les actions vasomotrices croisées. Notre appareil nous permettait, lui, d'explorer le volume de chaque moitié parallèlement.

Nous établissons la topographie des filets constricteurs linguaux : communicants, chaîne thoracique, *cordon cervical* supérieur, etc.

L'effet vasomoteur d'un cordon sympathique est *bilatéral*, avec prédominance d'un côté. Quand on observe dans la langue opposée au nerf sympathique excité une dilatation, on peut être assuré que celle-ci est passive.

L'action vasoconstrictive linguale, déjà connue, du *grand hypoglosse* a été examinée par nous avec détail; les filets accompagnant l'artère linguale, et minutieusement décrits par Valentin, ont été excités à part, et soumis à la dégénération par résection de l'hypoglosse sans que l'effet vasoconstricteur du sympathique fût modifié.

L'effet vasodilatateur type du *nerf lingual* sur les deux tiers antérieurs de

la langue, également connu, s'est traduit par son effet caractéristique. Des examens de la pression artérielle latérale et récurrente, de la pression veineuse sublinguale, ont confirmé les données de von Anrep et Cybulski à ce sujet.

Nous avons analysé l'effet vasodilatateur partiel, beaucoup moins accusé, de la *corde du tympan*, effet à noter, surtout en raison de l'origine différente des deux nerfs lingual et tympanique.

En ajoutant ici l'action vasodilatatrice du *glossopharyngien* sur le tiers postérieur de la langue (Lépine, Vulpian), on prend une idée de l'importance de cette innervation vasodilatatrice linguale, qui s'alimente à des sources multiples, mais toujours bulbaires; c'est une véritable érection linguale que produit l'excitation simultanée de ces différents nerfs.

ESTOMAC ET INTESTIN

Dilatation de l'estomac par section des nerfs vagues (avec M. Carrion), *Cong. pour l'avancement des sciences*, Bordeaux, 9 août 1895 (in *Sem. médic.*).

En pratiquant des sections des nerfs vagues à des niveaux variés, et notamment, pour éviter toute perturbation due à un traumatisme direct de l'estomac, des sections intrathoraciques après ouverture aseptique du thorax, nous avons vu se produire chez le chien une *dilatation de l'estomac et de la portion d'œsophage énervée*. L'animal peut conserver, pendant plusieurs mois, les apparences d'une bonne santé. L'ectasie gastrique se révèle quand on le sacrifie. Chez un de nos chiens, la mort est survenue à la suite d'une *déchirure de la paroi stomacale*; celle-ci était d'ailleurs, dans toute son étendue, d'une minceur extrême, et les fibres de la tunique moyenne, dissociées, formaient un réseau dont les larges mailles laissaient s'adosser muqueuse et séreuse.

Ces expériences montrent que les pneumogastriques exercent sur l'estomac un rôle moteur et tonique qui ne peut être efficacement suppléé.

Effets de l'excitation directe, réflexe et centrale des nerfs vaso-moteurs mésentériques étudiés avec un nouvel appareil volumétrique (avec M. François-Franck), *Soc. de Biol.*, 8 février 1896.

Recherches expérimentales exécutées à l'aide d'un nouvel appareil volumétrique sur l'innervation vasomotrice de l'intestin; 1er mémoire (avec M. François-Franck), *Arch. de Phys.*, avril 1896, p. 478.

Même sujet; 2e mémoire, *Ibid.*, p. 493.

PREMIER MÉMOIRE

L'action du système nerveux sur la circulation intestinale n'a été étudiée jusqu'ici qu'à l'aide de procédés insuffisants pour en permettre une analyse

détaillée. L'examen *de visu* des changements de coloration de la surface libre de la muqueuse intestinale, ni celui des changements de calibre des vaisseaux mésentériques, ne permettent évidemment pas une étude approfondie; la constatation des effets indirects produits sur la pression artérielle par la section ou par l'excitation des nerfs splanchniques ou pneumogastriques ne peut fournir qu'une notion très générale de l'action de ces nerfs. Les travaux exécutés sur cette question, depuis Cl. Bernard, Budge, Asp, Vulpian, Basch, etc., ont montré ce fait essentiel que les vasoconstricteurs mésentériques proviennent du sympathique et se groupent dans le splanchnique; ils n'ont pas fourni d'autre notion topographique. Les expériences de Heidenhain et Grützner, celles de Zuntz, de Dastre et Morat, etc., ont montré que les vaisseaux mésentériques se resserrent sous l'influence réflexe de certains nerfs sensibles, qu'ils se dilatent, comme on le supposait depuis les recherches de Ludwig et Cyon, sous l'influence de l'excitation réflexe d'autres nerfs, les dépresseurs, enfin qu'ils se resserrent dans l'excitation centrale provoquée par le sang asphyxique; mais, là encore, les procédés d'exploration n'ont pas permis de poursuivre une étude détaillée.

Nous avons réalisé, après de nombreuses tentatives, un dispositif volumétrique qui fournit, pour l'étude de la circulation mésentérique, les mêmes avantages que les moyens analogues appliqués aux autres organes, aux reins et à la rate, aux extrémités, etc. Notre appareil le plus récent consiste simplement en un large flacon ouvert à ses deux extrémités et dans lequel on engage une ou plusieurs anses intestinales munies de leurs feuillets mésentériques; ce flacon se ferme, du côté du mésentère, par une membrane très souple de caoutchouc, qui s'applique, sans compression, sur le mésentère et assure l'herméticité de l'appareil. On a contrôlé les indications fournies par l'appareil en provoquant dans les vaisseaux mésentériques des variations circulatoires purement mécaniques, par la compression du cœur, par son ralentissement ou son arrêt, par la compression de l'aorte, etc.

L'exploration des changements de calibre des vaisseaux du mésentère se trouve ainsi assimilée à celle des variations de calibre des autres réseaux aortiques. Dans une même expérience, il est facile d'associer plusieurs appareils volumétriques, correspondant chacun à *une région différente de l'intestin*, au *rein*, à la *rate*, au *foie*, aux extrémités des *membres*, à l'*oreille*, à la *langue*, au *pénis*, etc. — En d'autres termes, nous pouvons étudier, grâce à l'uniformisation de la méthode, les effets circulatoires partiels produits par les excitations nerveuses ou toxiques les plus diverses, tout en recueillant simultanément l'inscription de leurs effets *pulmonaires*, et le résultat général de toutes ces variations localisées au moyen de l'inscription de la pression artérielle.

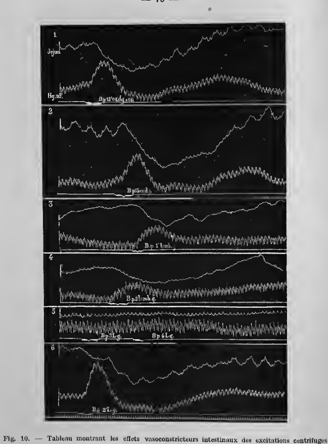


Fig. 10. — Tableau montrant les effets vasoconstricteurs intestinaux des excitations centrifuges des 12e et 13e rameaux communicants dorsaux et des deux premiers lombaires. L'excitation des 3e et 4e rameaux lombaires reste sans effet (no 5).

1° *Topographie vasomotrice.* — *Les vasoconstricteurs mésentériques* fournis par le sympathique se groupent, comme on sait, dans les splanchniques, mais

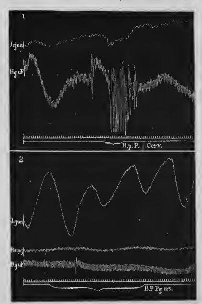


Fig. 11. — Action vaso-dilatatrice mésentérique du pneumogastrique.

N° 1. L'excitation du bout inférieur du pneumogastrique au cou produit, pendant le ralentissement du cœur avec chute de la pression moyenne (*Hg. U. F.*), une légère diminution de volume des vaisseaux intestino-mésentériques (*Jéjunum*); aussitôt après cet effet d'origine cardiaque, survient une dilatation notable des mêmes vaisseaux, sans élévation simultanée de la pression artérielle.

N° 2. L'effet vasodilatateur mésentérique du pneumogastrique apparaît, dégagé d'influences cardiaques perturbatrices, sous l'influence de l'excitation du pneumogastrique le long de l'œsophage, au-dessous du cœur : les vaisseaux mésentériques se dilatent (*Augmentation de volume, Jéjunum*) tandis que la pression artérielle (*Hg. U. F.*) subit une légère dépression. Le rein ne semble pas influencé par cette excitation.

leur répartition entre les rameaux communicants n'était pas connue. *Nous en avons établi le passage de la moelle dans la chaîne par les rameaux communi-*

canis thoraciques à partir du 5[e] *nerf dorsal* : l'excitation centrifuge de ces rameaux provoque une diminution de volume des réseaux mésentériques qui en dénote l'effet vasoconstricteur. On retrouve ces filets constricteurs dans la chaîne sympathique, dont l'excitation centrifuge produit des effets qui sont d'autant plus accusés qu'on s'écarte davantage de l'origine la plus élevée, et en raison de l'association dans la chaîne d'un nombre de plus en plus grand de

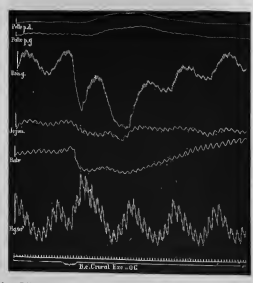


Fig. 12. — Réflexes vasomoteurs abdominaux et cutanés des nerfs de sensibilité générale.
Une faible excitation du filet superficiel du nerf crural provoque la vasoconstriction réflexe très prolongée et progressive des vaisseaux mésentériques (*Jéjunum*), la vasoconstriction avec les oscillations habituelles dans le *rein*, la contraction de la *rate* suivie de relâchement comme dans le rein; en même temps se dilatent les vaisseaux cutanés (pattes postérieures droite et gauche).

ces filets constricteurs. L'action vasomotrice intestinale est à son maximum au niveau de l'émergence des splanchniques et sur le trajet de ces cordons, qui résument les filets afférents.

Nous avons obtenu la démonstration non moins nette de la présence de *vasodilatateurs mésentériques* associés à des vasoconstricteurs *dans les* 11[e], 12[e]

et 13[e] *rameaux communicants dorsaux et* 1[er] *et* 2[e] *lombaires* : l'excitation centrifuge de ces filets provoque, avec ou sans vasoconstriction initiale légère et fugitive, une vasodilatation s'accusant par une importante augmentation de volume des réseaux mésentériques. Et, tandis que l'excitation des filets constricteurs détermine une augmentation plus ou moins notable de la pression aortique, celle des vasodilatateurs s'accompagne d'une dépression de valeur variable, mais dont la coexistence avec l'augmentation de volume montre qu'il s'agit bien d'une vasodilatation active.

Nous en avons retrouvé l'équivalent dans le nerf pneumogastrique excité dans le sens centrifuge au-dessus du diaphragme, tout en conservant l'opinion que ce nerf, qui semble aussi contenir des constricteurs, agit, en outre, sur la circulation intestinale par un procédé plus complexe (provocation de mouvements, sensibilité récurrente).

2° *Réflexes vasomoteurs.* — L'excitation des nerfs de *sensibilité générale* provoque la *vasoconstriction* de l'intestin grêle et la vasodilatation du côlon, en même temps que le resserrement de la rate, du foie, et le spasme réflexe des vaisseaux du rein. L'excitation de la plupart des *filets afférents au pneumogastrique détermine, au contraire, la vasodilatation réflexe intestinale et rénale*, double congestion dont on retrouve la *manifestation clinique* dans certaines affections douloureuses abdominales et thoraciques.

3° *Effets vasomoteurs d'origine centrale.* — On connaît, surtout depuis les recherches de Zuntz, de Dastre et Morat, etc., les effets vasoconstricteurs profonds, abdominaux, *de l'excitation centrale produite par le sang asphyxique.* Nous en avons pu analyser la marche et déterminer les phases, grâce à l'inscription volumétrique; celle-ci nous a permis également de préciser les rapports des effets intestinaux, rénaux, spléniques, etc., avec les effets cutanéo-musculaires.

PANCRÉAS, FOIE, BILE

Recherches sur l'innervation vasomotrice du pancréas et du foie (avec M. François-Franck), *Soc. de Biol.*, 30 mai 1896.

Circulation et innervation vasomotrice du pancréas (avec M. François-Franck), *Arch. de Phys.*, série V, t. IX, n° 3, p. 661 à 677, juillet 1897 (13 figures).

Nous établissons que les voies de conduction des *nerfs vasoconstricteurs* du pancréas sont les rameaux communicants les plus inférieurs du cordon sympathique thoracique, ce cordon lui-même, et le grand splanchnique, des

deux côtés : il existe aussi des vasoconstricteurs pancréatiques dans les premiers rameaux communicants lombaires et la chaîne lombaire.

Les filets vasodilatateurs siègent pour une faible part dans le sympathique, et pour une part prépondérante dans le pneumogastrique.

Nous étudions ensuite les *réflexes vasomoteurs* pancréatiques : réflexes vasoconstricteurs provoqués par la plupart des excitations sensitives et psychiques, *réflexes vasodilatateurs produits par l'excitation des filets sensibles afférents au pneumogastrique.*

Nous indiquons enfin les effets vasomoteurs pancréatiques de l'excitation asphyxique.

Recherches expérimentales sur l'innervation vasoconstrictive du foie (avec M. François-Franck), 1er mémoire : *Historique, technique*; 2e mémoire : *Topographie. Archives de Physiologie*, t. VIII, n° 4, p. 908 à 936, juillet 1896 (18 figures).

Même sujet (3e mémoire : *Réflexes vasoconstricteurs*; 4e mémoire : *Répartition des réflexes vasoconstricteurs; leurs effets mécaniques; leur intervention en présence des poisons traversant le foie*). *Archives de Physiologie*, série IV, t. IX, n° 2, p. 435 à 458, avril 1897 (17 tracés).

Nous exposons un résumé historique des recherches antérieures; nous indiquons ensuite la technique particulière que nous avons employée : nous avons exploré les variations de volume d'un ou de plusieurs lobes du foie à l'aide de l'appareil à doubles valves d'Hallion et Comte, et pratiqué en même temps l'examen manométrique sur le trajet de l'artère hépatique et de la portion hépatique de la veine porte.

Nous étudions, pour éprouver la fidélité de la méthode, les variations de volume éprouvées par le foie quand on y provoque soit l'anémie par influences mécaniques et nerveuses, soit la congestion par influences de même ordre.

La topographie des nerfs vasoconstricteurs hépatiques fait l'objet du second mémoire. Nous montrons tout d'abord l'*erreur qui résulte de la provocation non soupçonnée d'effets réflexes, pouvant en imposer pour des effets directs*, quand on agit sur le cordon sympathique encore relié à la moelle par les rameaux communicants; ceux-ci contiennent, en effet, des filets sensibles provoquant des réactions réflexes, non seulement dans le foie, mais aussi dans des organes sans aucun rapport direct avec la portion excitée du sympathique. En écartant cette cause d'erreur par la section des rameaux communicants, on arrive à déterminer le lieu d'émergence des vasoconstricteurs hépatiques; ceux-ci commencent à se détacher de la moelle par la 6e paire dorsale et leur limite inférieure

peut être fixée à la hauteur de la seconde paire lombaire. L'effet vasoconstricteur hépatique s'exerce également par les deux cordons droit et gauche. Les effets vasomoteurs du nerf vertébral ou de l'anneau de Vieussens paraissent indirects, le niveau supérieur des nerfs vasoconstricteurs hépatiques ne dépassant pas la hauteur de la 6e paire dorsale.

L'action simultanée des vasoconstricteurs sur les branches intra-hépatiques de l'*artère hépatique* et de la *veine porte* se démontre par des expériences appropriées.

Nous étudions et figurons les *réflexes vasoconstricteurs* hépatiques et autres provoqués par l'excitation des nerfs sensibles généraux et des nerfs sensibles viscéraux, les effets produits sur les veines sus-hépatiques d'une part, et d'autre part sur les voies afférentes : veine porte et artère hépatique, par la vasoconstriction réflexe du foie, enfin les effets vasomoteurs hépatiques déterminés par l'asphyxie (vasoconstriction active suivie d'une énorme distention veineuse consécutive à une insuffisance tricuspidienne qu'engendre la dilatation aiguë du cœur).

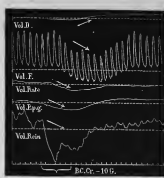


Fig. 13. — Répartition des réflexes vaso-moteurs profonds (hépatiques-spléniques-rénaux) et superficiels (auriculaires-digitaux) dans un cas d'excitation faible du crural.

La vaso-constriction réflexe est *immédiate* dans tous les réseaux profonds explorés (*Vol. Foie*, *Vol. Rate*, *Vol. Rein*) et dans les réseaux superficiels (*Vol. D. Pavillon Oreille*, *Vol. P. p. g. Extrémité digitale de la patte postérieure gauche*); elle persiste dans les premiers réseaux et fait place à une vaso-dilatation secondaire, plus ou moins précoce, dans les territoires cutanés.

Le 4e mémoire se divise en trois parties : 1° répartition des réflexes vasoconstricteurs entre le foie et les autres viscères abdominaux; 2° répartition des réflexes vasomoteurs entre le foie et les viscères abdominaux d'une part, et les *réseaux cutanés* d'autre part; 3° intervention de la vasoconstriction hépatique en présence des poisons qui traversent le foie.

Les résultats obtenus n*e confirment pas toujours, tant s'en faut, l'existence de la loi de balancement* formulée entre la vasoconstriction profonde et la vasodilatation superficielle.

Le resserrement des vaisseaux hépatiques en présence d'un poison pénétrant dans le système porte est à considérer comme l'un des *actes défensifs* préliminaires de l'organisme.

L'appareil vaso-constricteur artério-veineux hépatique intervient, en effet, quand une substance toxique irritante pénètre dans les vaisseaux du foie, pour atténuer, sinon pour supprimer le passage de cette substance dans la circulation générale; grâce à cet emmagasinage du poison qui se produit par action nerveuse dès le début de l'introduction, le foie est mis dans les meilleures conditions pour exercer sur ce poison son action fixatrice, modificatrice ou destructive, suivant l'idée qu'on se fait de la nature de cette influence, incontestable en tout cas, des éléments hépatiques.

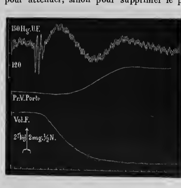


Fig. 14. — Effets hépatiques vasoconstricteurs, sans effets généraux notables, produits par l'injection veineuse porte de 2mr,5 de nicotine après énervation du foie.

On voit que l'injection de nicotine détermine une vaso-constriction hépatique (diminution de *volume du foie* (*Vol. F.*), augmentation de la pression veineuse porte, *Pr. V. P.*) très énergique, malgré la suppression des connexions nerveuses du foie avec les centres (*effet local*); les effets généraux (*réflexes d'origine hépatique*) sont en grande partie supprimés par l'énervation du foie.

Deux autres tracés comparatifs, contenus dans notre travail et non reproduits ici, montrent les effets qu'on observe comparativement quand le foie n'est pas énervé ou quand le poison n'est pas assujetti à traverser d'abord le foie.

Du rôle des sécrétions pancréatiques en pathologie, *Rapport présenté au Congrès français de médecine,* Liège, septembre 1905.

Chargé d'un rapport sur cette question, que les récents progrès de la physiologie mettaient à l'ordre du jour, je résume en une centaine de pages l'état où elle en est, concernant à la fois la sécrétion externe de l'organe et sa sécrétion interne, à laquelle le problème du diabète pancréatique est étroitement lié. C'est dire qu'il s'agit ici avant tout d'une revue critique et d'une mise au point.

J'ai cherché particulièrement à montrer comment les données physiologiques, dont plusieurs étaient récentes, pouvaient servir à éclairer la pathologie sur plusieurs points et comment, d'autre part, elles permettaient de comprendre, étant donné les suppléances fonctionnelles, les difficultés que le clinicien éprouve souvent à localiser les lésions ou les désordres fonctionnels avec précision. C'est à cause des suppléances, notamment, que le duodénum, si nettement différencié au point de vue physiologique depuis plusieurs années, n'offre pas

encore, quand il est malade, une séméiologie clairement définie, bien que l'importance de son rôle normal lui assigne *a priori* un rôle très important et spécial dans la pathologie digestive.

Un des chapitres les plus développés de cette étude a concerné les troubles pathologiques dépendant de la diffusion du suc pancréatique hors de ses conduits naturels; je me suis particulièrement étendu sur les phénomènes de nécrose du tissu graisseux qui s'ensuivent et qui étaient peu connus en France; l'exposé de ce processus m'a conduit à substituer, au terme de nécrose graisseuse employé à tort dans ce cas particulier, celui de *stéatonécrose*, qui signifie nécrose du tissu graisseux et non nécrose avec dégénération graisseuse. J'ai eu la satisfaction de voir mon travail sur ce point mis à profit par divers auteurs, notamment par M. Dieulafoy, qui a vulgarisé chez nous cette notion jusque-là peu répandue et en a montré l'intérêt clinique.

Influence de la bile sur l'intestin (avec M. Nepper), *Soc. de Biol.*, 20 et 27 juillet 1907.

Les faits invoqués en faveur d'une action stimulante de la bile sur les contractions intestinales « ne peuvent guère être admis comme absolument probants », avait dit Dastre. Les résultats expérimentaux obtenus par Eckard sur des anses intestinales isolées avaient été d'autre part assez discordants.

Nos expériences ont été pratiquées sur le chien chloralosé. Nous explorions les contractions de l'intestin à l'aide d'ampoules de caoutchouc très mince, introduites soit dans le rectum par l'anus, soit par des boutonnières minimes dans le duodénum ou l'intestin grêle, et reliées à des manomètres à eau, dont des tambours de Marey inscrivaient les dénivellations. Le canal cholédoque avait été lié préalablement pour supprimer le flux biliaire normal.

Après avoir recueilli, pendant une heure environ, les tracés fournis par l'intestin au repos, nous introduisions quelques centimètres cubes de bile, soit dans le duodénum ou l'intestin grêle, soit dans le rectum, suivant le cas. Comme contre-épreuve, nous avons expérimenté avec du sérum physiologique.

Nous croyons pouvoir conclure de nos tracés, dont nous avons publié quelques types, que la bile, mise au contact de la muqueuse intestinale, exerce une influence excitomotrice sur l'intestin grêle (tout au moins dans le duodénum).

Il en est de même dans le rectum, et les excitations péristaltiques provoquées aboutissent à l'acte de défécation. Cette propriété de la bile comporta une application thérapeutique, notamment sous forme de lavement chez les constipés; cette application fut faite plus tard par d'autres auteurs.

Nous avons constaté, d'autre part, que l'injection intraveineuse de bile excitait aussi le péristaltisme intestinal.

VII

TECHNIQUE

APPAREILS

Pléthysmographie, *Traité de Physique biologique*, 1901.

Cet article n'est pas une simple revue générale; on y trouve exposés *plusieurs procédés personnels, en partie inédits jusque-là*, qu'avec MM. François-Franck et Ch. Comte j'ai eu l'occasion d'imaginer pour appliquer la méthode pléthysmographique à l'étude des circulations locales dans les organes les plus variés et qui ont été utilisés par divers physiologistes dans la suite.

Tel est, notamment, le cas pour le pléthysmographe de Hallion-Comte, applicable à l'étude du pouls total des doigts chez l'homme; il présente sur les appareils antérieurement usités de grands avantages, que divers expérimentateurs se sont plu à reconnaître; la commodité de son emploi, la sûreté de ses indications, ont vulgarisé, dans plusieurs laboratoires de psychologie expérimentale. les recherches relatives aux réactions vasomotrices chez l'homme.

Quand nous avons affaire à un organe trop petit pour actionner directement un tambour, nous lui faisons actionner un index capillaire dont les déplacements sont à leur tour suivis par le style d'un tambour récepteur, qui, amplifiant la variation, la transmet finalement à l'inscripteur. C'est ce que nous avons nommé le *procédé du relai amplificateur*.

Sur une modification d'uréomètre pour le dosage de l'urée du sang (avec M. Ambard), *C. R. Soc. de Biol.*, 9 novembre 1912, et *Presse méd.*, 14 décembre 1912.

Nous avons imaginé, tant pour éviter certaines causes d'erreur que pour des raisons de commodité, un appareil très simple, qui consiste en un sac ampullaire de caoutchouc dont on coiffe l'extrémité inférieure de l'uréomètre du type Yvon ou de types analogues. L'opération se trouve ainsi très simplifiée, moyen-

nant une technique que nous avons indiquée. On introduit aisément, dans l'uréomètre ainsi complété, les liquides nécessaires à la réaction; le dégagement gazeux est librement permis par la flaccidité de l'ampoule; tous les temps de la réaction s'exécutent en espace parfaitement clos; enfin la cuve à mercure devient inutile, et la lecture du volume se fait sur une simple cuve à eau.

Est-il besoin d'ajouter que le même dispositif peut servir dans d'autres sortes de dosages, basés sur des mensurations de volumes gazeux?

L'emploi de cet appareil s'est beaucoup répandu; c'est de lui qu'on se sert maintenant, en général, pour les recherches d'azotémie sanguine, qui, sous l'impulsion de M. Widal et de ses élèves, ont pris une grande extension.

Sur un uréomètre approprié à la mesure des faibles dégagements gazeux (avec MM. Borrien et Guillaumin), *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXVII, p. 99.

Nous avons imaginé et établi un dispositif qu'on peut adapter à l'uréomètre Ambard-Hallion pour mesurer les volumes gazeux dégagés quand ils sont trop minimes pour permettre une lecture directe. Le gaz va se loger dans un tube gradué horizontal d'étroit diamètre, où il forme un index aisément mesurable.

Fig. 15. — Uréomètre d'Ambard-Hallion.

Chronomètre avertisseur pour laboratoires, *Soc. de Biol.*, 18 juin 1910, p. 1070.

Je présente et décris un chronomètre qui porte, sur le pourtour du cadran, des contacts électriques qu'on peut supprimer et rétablir à volonté. Une sonnerie avertit l'expérimentateur, à des intervalles réguliers ou à des moments prévus quelconques. Un instrument de ce genre soulage l'attention et fait gagner du temps; il permet de mener de front sans risque d'oubli plusieurs séries d'observations ou de manipulations intriquées réciproquement.

Contribution à la technique des injections intravasculaires, *Arch. de Physiol.*, juillet 1896, p. 707.

Je décris dans cet article un dispositif dont il serait trop long de résumer ici les détails. Il fournit un écoulement à pression constante et on peut faire varier cette pression à volonté. La pression est transmise par de l'air comprimé

au récipient qui contient le liquide à injecter. On peut dès lors placer ce récipient à l'endroit le plus commode et le maintenir aisément à une température constante. Un compte-gouttes, intercalé sur le trajet de l'injection, permet d'apprécier et de régler le débit avec une extrême précision.

J'indique diverses applications que j'ai faites de cet appareil.

Sur la technique d'exploration des pressions intracardiaques, particulièrement chez le lapin (avec M. Nepper), *Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, novembre 1911, p. 881.

I. — J'indique là un mode d'*ouverture du thorax* que j'avais depuis longtemps coutume d'appliquer et qui permet d'aborder très facilement le cœur et le poumon.

II. — Nous indiquons, M. Nepper et moi, notre façon d'introduire et de fixer, dans les deux oreillettes du lapin, des canules qui seront ensuite reliées à des manomètres.

III. — Je décris enfin un artifice que je crois avoir imaginé et que j'ai très souvent employé pour prendre des pressions veineuses et même artérielles. Il consiste à faire couler constamment, dans le tube de transmission du manomètre, un courant continu de solution physiologique fournie par un réservoir à forte pression dont on règle le robinet à très faible débit. Ce débit est assez minime pour que le liquide, en quantité inoffensive, s'écoule vers le vaisseau continuellement, quoique très lentement, en faisant refluer le sang qui tendrait à pénétrer et à stagner dans le tuyau; cela empêche un caillot de se former.

Sur un compte-gouttes ou espace clos permettant de régler les vitesses d'injection, *Bull. Soc. de thérap.*, 1911, p. 532.

Je rappelle l'appareil que j'avais décrit et figuré en 1896 (*Arch. de Physiol.*, juillet, p. 707) et qui fut, autant que je sache, la première réalisation de ce qu'on appelle aujourd'hui le « goutte-à-goutte ». Je crois en avoir eu la priorité.

Je fais observer qu'il ne permet pas seulement de rendre visible et mesurable la vitesse d'écoulement; il permettrait aussi d'évaluer exactement, dans certains cas où cela serait utile, la résistance qui s'oppose à l'écoulement et de proportionner avec précision, en faisant varier le niveau du réservoir, la pression qu'il est tout à la fois nécessaire d'atteindre et opportun de ne pas trop dépasser. Tel peut être le cas, par exemple, dans les grands lavages de la vessie : on est averti, au moment où les gouttes commencent à tomber, de la pression minima qu'exige l'urètre pour se laisser forcer. On peut aussi se rendre compte du degré de tonicité de la vessie et la mesurer exactement.

II. — TECHNIQUE DE CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE

Opérations intrathoraciques avec respiration artificielle par insufflation (avec M. Tuffier), *Soc. de Biol.*, 12 décembre 1896.

On pratique la respiration artificielle, chez un animal chloroformé, à l'aide d'un *tube introduit par la bouche jusque dans la trachée*. On peut alors ouvrir largement la plèvre et pratiquer aseptiquement diverses interventions sur l'œsophage, le grand sympathique, le pneumogastrique, etc. Plusieurs chiens traités de cette manière ont survécu pendant des mois, sans aucun trouble causé par l'ouverture du thorax. Ces faits nous sembleraient encourager le chirurgien à tenter semblables essais chez l'homme, dans des circonstances tout au moins où l'abstention chirurgicale voue le malade à une mort certaine.

Étude expérimentale sur la chirurgie du poumon. — Sur les effets circulatoires de la respiration artificielle par insufflation et de l'insufflation maintenue du poumon (avec M. Tuffier), *Soc. de Biol.*, 12 décembre 1896.

Cette note, dont le titre indique suffisamment l'objet, est une contribution à l'étude de la circulation intrathoracique. On inscrivait les variations de la pression artérielle générale, de la pression dans l'artère pulmonaire et dans les oreillettes, concurremment avec celles de la pression intrapleurale, tout en modifiant de diverses manières la respiration artificielle ou spontanée.

Sur la régulation de la pression intrabronchique et de la narcose dans la respiration artificielle par insufflation (avec M. Tuffier), *Soc. de Biol.*, 19 décembre 1896.

Cette note complète les précédentes. Nous montrons comment, par un dispositif très simple, on peut régler pour ainsi dire mathématiquement, suivant les nécessités de l'expérience, la pression intrabronchique et, par là même, le volume des poumons insufflés.

Nous indiquons également un dispositif qui nous a permis de régler la narcose très exactement.

Syncope chloroformique; rappel à la vie, par la compression rythmée du cœur (avec M. Tuffier), *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1898, p. 998.

De la compression rythmée du cœur dans la syncope cardiaque par embolie (avec le même), *Bull. et Mém. de la Soc. de Chirurgie*, 1898, p. 937.

Sur le rappel à la vie obtenu par la compression rythmée du cœur (avec le même), *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1900, p. 1490.

La technique que nous avions appliquée, M. Tuffier et moi, aux opérations intrathoraciques, nous ayant permis d'assurer la survie définitive à des animaux dont la poitrine avait été ouverte très largement, nous étions conduits à penser que le massage du cœur, qui peut réussir, comme on sait (Schiff), à ranimer, pour la durée d'une expérience de laboratoire, un cœur frappé de syncope, trouverait une application possible dans certains accidents infiniment graves, et permettrait peut-être de sauver parfois d'une mort certaine des hommes ayant une syncope considérée comme irrémédiable, spécialement au cours de l'anesthésie par le chloroforme.

Ayant pu obtenir ce retour définitif à la vie chez deux de nos ainmaux, en nous rapprochant des conditions réalisables éventuellement *chez l'homme*, nous avions conclu à *l'opportunité possible d'une tentative analogue, dans la pratique chirurgicale, en présence d'un cas tout à fait désespéré.*

Peu après, pareil cas s'étant présenté à l'un de nous (Tuffier), nous fûmes à même de communiquer à la Société de Chirurgie *l'observation d'un malade auquel la méthode avait été appliquée.* A la vérité, le malade n'avait retrouvé son pouls et repris ses sens que pendant quelques minutes, à la suite de la compression rythmée de la masse ventriculaire; mais l'autopsie avait montré une oblitération de la branche gauche de l'artère pulmonaire par embolie; cette lésion avait suffit peut-être pour empêcher que la survie se maintînt, de sorte que le réveil passager, obtenu dans cette circonstance, avait, en somme, quelque chose d'encourageant.

On sait que cette méthode, dont nous avons été, croyons-nous, les premiers à proposer l'application éventuelle chez l'homme, a été, depuis lors, quelquefois employée; on l'a perfectionnée utilement en pratiquant le massage du cœur à travers le diaphragme, le ventre étant ouvert.

Sur un procédé permettant de prévoir que l'irrigation sanguine persistera dans un membre après ligature de son artère principale (avec M. Tuffier), *Soc. de Biol.*, 7 décembre 1912.

La question qu'il s'agit là de résoudre se pose parfois au chirurgien; la décision opératoire en dépend; elle est particulièrement importante et embarrassante quand le système circulatoire est défectueux, chez un sujet artério-

scléreux, par exemple. Tel était notre cas, qui concernait une femme porteuse d'un gros anévrisme poplité. Voici le procédé que nous avons imaginé et dont le principe pourra, naturellement, s'appliquer à un membre quelconque.

Disposons autour du cou-de-pied un lien circulaire (en caoutchouc de préférence) serrons-le, assez pour entraver fortement la circulation veineuse, pas assez pour intercepter la circulation artérielle. Nous verrons les veines, relativement vides auparavant (surtout si nous avons mis le pied en position haute), se gonfler peu à peu, par apport du sang artériel. Desserrons le lien circulaire, *comprimons fortement l'artère principale* du membre. Serrons le lien à nouveau, et pas plus que la première fois; le gonflement veineux, s'il se produit dans ces conditions, prouvera que le membre reçoit du sang par des artères collatérales. On peut faire, du reste, plusieurs épreuves et contre-épreuves semblables.

Ainsi fîmes-nous; l'opération fut décidée et notre prévision se confirma.

Pour étudier les phénomènes, nous avons inscrit par la *méthode pléthysmographique*, au moyen de l'appareil d'Hallion et Comte, les variations de volume du membre au cours de l'expérience; nous en avons donné un tracé. Mais, pratiquement, l'observation des veines se montrait tout aussi démonstrative, et permettait même d'apprécier, d'après la rapidité comparative du *gonflement veineux* dans l'épreuve et dans la contre-épreuve, la part que prenait la circulation collatérale à l'irrigation de l'extrémité explorée.

RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN

La méthode de fixation du complément et ses applications au diagnostic (syphilis, échinococcose, etc.), *Bull. de la Soc. de l'Internat*, juin 1910, et *Gaz. médic. de Paris*, 15 octobre 1910.

Utilité de l'évaluation du pouvoir hémolytique naturel des sérums dans le séro-diagnostic de la syphilis par la méthode de Hecht (avec M. Bauer), *Soc. de Biol.*, 29 octobre 1910.

Parmi les dérivées de la séroréaction de Wassermann, l'une des plus intéressantes est la méthode de Hecht, qui utilise, comme complexe hémolysant, l'hémolysine (anti-mouton) et l'alexine contenues normalement dans le sérum humain.

On lui a reconnu certains défauts, dont le plus sérieux, à raison des erreurs qu'il peut entraîner, paraît être l'inégalité de richesse des sérums humains en hémolysine anti-mouton. Il est aisé de concevoir les erreurs en résultant.

Distinguons trois cas, suivant que le pouvoir hémolytique est faible, moyen, ou énergique. Dans le deuxième, c'est bien; mais dans les autres?

Soit un sérum *non syphilitique* à pouvoir hémolytique *faible:* l'addition de l'antigène pourra suffire à contrebalancer ce pouvoir; l'hémolyse sera empêchée par l'antigène seul, la syphilis n'y étant pour rien; on risquera donc de conclure à une séro-réaction spécifique positive chez un sujet normal.

Soit, d'autre part, un sérum *syphilitique* à pouvoir hémolytique *énergique*; la quantité d'anticorps syphilitiques capable (en présence de l'antigène) de neutraliser un pouvoir hémolytique moyen peut se montrer incapable de neutraliser ce pouvoir hémolytique énergique. L'hémolyse aura lieu malgré la syphilis. On risque alors de déclarer négative une réaction de fixation qui aurait été dûment positive en cas de pouvoir hémolytique moyen.

Pour pallier cette double cause d'erreur, *il nous a paru nécessaire de tenir compte du pouvoir hémolytique du sérum* auquel on a affaire, de manière à lui offrir, à lui opposer, pour ainsi dire, *une quantité de globules à hémolyser en rapport avec son énergie hémolysante.*

Ayant confronté nos résultats avec les données cliniques, nous estimons que notre manière de faire offre des avantages très appréciables pour la précision du diagnostic.

Bien entendu, *la même technique est utilisable pour d'autres réactions de fixation,* telles que la réaction échinococcique, par exemple. D'une manière générale, elle corrige les inconvénients inhérents aux différences de richesse des sérums humains en alexine et surtout en hémolysine naturelle.

Elle corrige aussi *les différences de résistance que présentent les globules de mouton* éventuellement.

Presque simultanément avec nous et indépendamment, M. Busila, à Bucarest, émettait le même principe et l'appliquait d'une manière analogue; plus tard M. Weinberg publia à son tour une technique, où, comme nous, il proportionnait le nombre des globules à hémolyser à « l'indice hémolytique » des sérums, préalablement évalué[1]. Ainsi naquirent des variantes du procédé premier. Nous-mêmes, avons proposé ultérieurement une variante, que nous avons communiquée à MM. I. de Jong et Arthur Martin, et que ces auteurs, après l'avoir expérimentée, ont publiée, avec notre assentiment, dans la *Presse médicale* (25 oct. 1917), où on la trouve rapportée.

Le procédé que nous avions préconisé a été utilisé, sous une forme ou

1. L'occasion s'offrant ici, qu'on nous permette de rappeler notre priorité, parfois méconnue. Le premier énoncé du principe et la première application qui en ait été publiée sont nôtres, si l'on se reporte aux dates de publication parfaitement précisées. Je me suis expliqué sur ce point (*Bull. de la Soc. de méd. de Paris*, 24 février 1912).

sous une autre, par un très grand nombre d'expérimentateurs, qui ont eu beaucoup à s'en louer. Il fut particulièrement apprécié dans les laboratoires d'armée, où l'on pouvait difficilement pratiquer la réaction de Bordet-Wassermann proprement dite, soit faute de temps, soit faute de cobayes.

Sur certaines causes de divergence dans les résultats du séro-diagnostic de la syphilis par la méthode de Wassermann et ses dérivées, *Soc. médic. des Hôpitaux*, 24 février 1911 (avec M. Bauer).

D'après nos recherches comparatives, de toutes les causes de divergence dans les résultats, la plus importante paraît être le fait de chauffer le sérum à 56° (technique générale de Bordet adoptée telle quelle par Wassermann, ou d'opérer sur le sérum non chauffé (Hecht).

Chacun de ces deux modes de faire a d'ailleurs ses avantages et ses inconvénients, dont certains observateurs s'étaient, du reste, rendu compte : avec celui de Wassermann, on pouvait regarder comme valables toutes, ou du moins presque toutes les réactions positives, mais par contre un trop grand nombre de syphilitiques se comportaient comme sujets normaux; avec celui de Hecht c'était l'inverse. Nous étions, dès lors, de ceux qui jugeaient qu'il était sage d'*employer concurremment les deux méthodes*.

Nous fûmes finalement conduits à adopter plutôt une méthode mixte, ou, si l'on veut, complexe, que nous avons publiée l'année suivante et que je vais rapporter ci-après.

Sur l'adjonction systématique à l'épreuve de Wassermann proprement dite d'une épreuve identique avec sérum non chauffé. Technique et résultats (avec M. Bauer), *Académie de médecine* (présentation et rapport par M. Balzer), 29 avril 1912.

Même sujet, *Soc. de Dermatol. de Paris*, 6 juin 1912.

Le titre même de notre travail en indique l'essentiel. D'une part nous pratiquons une réaction avec sérum chauffé suivant le mode Wassermann, et en même temps, parallèlement, *une réaction toute pareille*, sauf qu'elle a lieu *sur le sérum non chauffé*. Chacune des deux épreuves comporte à son tour des nuances dans les résultats suivant que nous y faisons entrer une dose plus ou moins forte d'antigène et que nous obtenons, dans les différents tubes, des hémolyses plus ou moins intenses.

Nous ne saurions résumer ici notre technique, dont tous les détails

ont naturellement leur importance. Signalons seulement l'utilité que nous attribuons, surtout pour les expérimentateurs médiocrement entraînés, aux *étalons d'hémolyse* qui se préparent extemporairement suivant une technique très simple, par mélanges de sang laqué et de suspension globulaire en proportions connues, et qui imitent de la façon la plus parfaite les tubes où se sera opérée la réaction et qu'on aura à leur comparer.

Cette pratique nous permet de marquer aisément les nuances dans l'intensité des hémolyses. Il serait vain, toutefois, de vouloir séparer un trop grand nombre de degrés dans l'ensemble des résultats; nous en distinguons six, du fortement positif au complètement négatif.

Nous réservons le nom de positives aux réactions qui montrent un degré marqué d'empêchement à l'hémolyse dans l'épreuve avec le sérum chauffé, c'est-à-dire dans la réaction de Bordet-Wassermann proprement dite, et nous distinguons dans le positif trois degrés. Dans ces cas positifs la réaction au sérum non chauffé est elle-même toujours positive *a fortiori*.

Quand le sérum non chauffé donne *seul* une réaction, nous disons celle-ci subpositive si son degré est marqué, suspecte si son degré est faible. Nous la déclarons complètement négative si elle est nulle.

Ce qui prouve l'utilité de ces trois dernières nuances, c'est que nos réactions subpositives, incapables d'être décelées par la méthode de Bordet-Wassermann proprement dite, correspondent à la présence de syphilis dans l'immense majorité des cas, et que nos réactions suspectes elles-mêmes ne se montrent qu'assez rarement chez des sujets sains.

VIII

TRAVAUX DIVERS

ANESTHÉSIQUES

Recherches sur la pression artérielle dans l'anesthésie par le chloroforme et par l'éther (avec M. S. DUPLAY), *Arch. gén. de Méd.*, 1900.

Il y a deux parties dans ce travail. D'un côté nous cherchons s'il existe des rapports nets entre la pression artérielle, d'une part, et, d'autre part, trois ordres de phénomènes dont l'observation attentive contribue à guider l'expérimentateur ou le médecin dans le cours de la narcose : fréquence du *pouls* et de la *respiration*, état du *réflexe cornéen*. D'un autre côté, nous contribuons, par des recherches pléthysmographiques, à déterminer les *effets vasomoteurs* du chloroforme et de l'éther. De nombreux graphiques accompagnent cette étude.

C. Blauel, auteur d'un mémoire important « Sur la pression artérielle pendant la narcose par l'éther et par le chloroforme[1] » résume, sur notre travail, quelques indications que je me contente ici de reproduire.

« S. Duplay et L. Hallion rapportent des recherches extrêmement approfondies et exactes sur les oscillations de la pression artérielle dans les narcoses par le chloroforme et par l'éther, en même temps que des recherches sur les rapports du pouls (fréquence) et de la respiration avec la pression artérielle. Ils ont expérimenté sur des chiens, auxquels, par le moyen d'une canule trachéale, ils administraient des quantités déterminées de chloroforme et d'éther[2]. Les résultats furent les suivants : au début de la narcose chloroformique, la pression s'élevait; rarement on observait une courte diminution de pression.

1. *Beitræge zur klinischen Chirurgie*, 1901, XXXI, 2, p. 273.

2. A cause de sa simplicité, et parce qu'il réalise des progrès techniques qui, facilement transportables à la pratique chirurgicale, ne lui ont été appliqués que plus tard, je rappelle les qualités de notre appareil, dont notre mémoire donne une figure en même temps qu'une description.

Mais d'une façon générale, *ce qui caractérisait surtout la courbe de la pression artérielle dans le cas du chloroforme, c'était un abaissement, et cet abaissement était en rapport direct avec l'apport de chloroforme aux poumons. Quant aux courbes du pouls et de la respiration, elles ne correspondaient pas à celle de la pression artérielle* : elles s'abaissaient, il est vrai, quand la pression artérielle était très basse, mais encore était-ce souvent avec un retard tel que la vie était déjà en danger.

« Dans la narcose par l'éther, toutefois, même après administration de fortes doses, il se passait une longue période de temps pendant laquelle la pression artérielle demeurait voisine de la normale, ou lui était supérieure. Ici encore, aucune concordance précise ne se manifestait entre le tracé de la pression artérielle et ceux du pouls et de la respiration : ceux-ci pouvaient montrer une chute notable, coïncidant avec le maintien de la pression à un niveau uniforme.

« *De là résulte cette donnée importante, que le pouls et la respiration ne permettent pas de conclusion sur la manière d'être de la pression artérielle : celle-ci demande à être mesurée directement.*

« Les mêmes auteurs ont cherché à établir quelles étaient les causes de l'ascension et de la chute de la pression artérielle. L'étude des augmentations ou diminutions de volume des reins leur a permis des conclusions sur l'état de contraction des vaisseaux. Cela permettait d'apprécier la part attribuable à l'autre facteur dans la régulation de la pression artérielle, c'est-à-dire la part du cœur. Il fut, de cette manière, établi que *la première élévation de la pression a pour cause la contraction des vaisseaux, tandis que la chute est causée par un affaiblissement de l'activité cardiaque.*

« *Les effets vasomoteurs étaient presque les mêmes avec le chloroforme qu'avec l'éther. La grosse différence était celle-ci, qu'avec l'éther l'énergie du cœur se maintenait beaucoup plus grande, et la réaction vasoconstrictive était plus intense et plus durable. De là résultait le maintien d'une pression artérielle élevée.* »

Ajoutons que différents phénomènes que nous avons constatés, au point de vue des effets vasomoteurs du chloroforme, en nous servant de la méthode pléthysmographique, concordent bien avec ceux qu'avait observés M. Arloing en étudiant les modifications simultanées de la vitesse du courant sanguin et du niveau de la pression artérielle chez des chevaux soumis à la chloroformisation.

Comme on le voit, *le classement des anesthésiques en hypotenseurs et hypertenseurs* a trouvé dans notre travail, où précisément nous attachons une importance capitale aux effets sur la pression artérielle, des documents précis.

Recherches expérimentales sur l'anesthésie au protoxyde d'azote (17 figures et tracés), par le Dr J. Daubresse. *Thèse de doctorat en médecine,* Paris, 1921.

Dans cette thèse, mon élève, J. Daubresse, rapporte une vingtaine d'expériences que nous avons exécutées avec du protoxyde d'azote sur le chien. Chez celui-ci, l'anesthésie est plus difficile à provoquer et surtout à conduire que chez l'homme, et il paraît d'autant plus instructif, en vue des applications à la chirurgie humaine, d'étudier sur cet animal les conditions requises pour obtenir les effets voulus sans déterminer d'accidents.

Un dispositif particulier, inscrivant les réponses motrices d'une patte aux excitations douloureuses portées sur un nerf mis à nu, nous renseignait sur l'évolution de l'anesthésie. Nous inscrivions la pression artérielle (manomètre à mercure), le pouls (sphygmoscope) et la respiration d'une façon continue.

Entre autres faits, nous avons observé que l'animal, tout en recouvrant sa sensibilité presque instantanément après suppression de l'inhalation anesthésiante, restait physiologiquement modifié ; cela se traduisait par une agitation moins désordonnée, prenant la forme de crises régulièrement rythmées, et par une diminution des réactions respiratoires et circulatoires suscitées par les inhalations ultérieures.

Nous avons confirmé l'action hypertensive du protoxyde d'azote et la participation d'un état subasphyxique à la production de l'anesthésie.

Expériences sur l'injection sous-arachnoïdienne de cocaïne (avec M. Tuffier), *Soc. de Biol.,* 3 novembre 1900.

Effets circulatoires des injections sous-arachnoïdiennes de cocaïne dans la région lombaire (avec le même), *Ibid.*

Nous avons expérimenté sur des chiens; la solution était injectée par une aiguille traversant un disque intervertébral. Nous avons étudié la marche de l'anestbésie, et surtout les effets cardiovasculaires provoqués. La pression artérielle s'abaisse, contrairement à ce qu'on observe quand on injecte la cocaïne ailleurs : ce fait est lié à une *paralysie vasomotrice,* étendue à tous les territoires vasculaires sous-diaphragmatiques, dont les nerfs spéciaux émanent de la région médullaire, que baigne surtout la cocaïne injectée.

Sur le mécanisme de l'anesthésie produite par les injections sous-arachnoïdiennes de cocaïne (avec M. Tuffier), *Soc. de Biol.,* 8 *déc.* 1900.

A propos d'une communication de MM. Pitres et Abadie, *Ibid.* 25 mai 1901.

A propos d'une communication de M. Laborde, *Ibid.*

Nous nous sommes posé deux questions : 1° quel est le mécanisme de l'anesthésie? 2° quels sont les éléments nerveux affectés?

I. — *Il s'agit bien d'une action spécifique de la cocaïne*; nous sommes d'accord en cela avec Sabatini.

II. — L'action anesthésiante de la cocaïne *porte sur les racines rachidiennes*, plutôt que sur les éléments de la moelle épinière. Injectons la cocaïne au niveau de la région cervico-dorsale, nous produisons de l'anesthésie dans les membres antérieurs, mais nous constatons que *la moelle elle-même n'a pas perdu sa conductivité* : ni sa conductivité motrice, car une excitation de la zone céphalique provoque des mouvements réflexes de l'arrière-train; ni sa conductivité sensitive, car une excitation douloureuse des pattes postérieures provoque des mouvements réflexes dans la région céphalique.

Il s'agit ici de l'action anesthésiante de la rachicocaïnisation, et non de certains effets *surajoutés*, qui tiennent sans doute à la diffusion, jusqu'à l'axe gris, de la cocaïne à dose très minime : telles sont, en particulier, l'augmentation de l'excitabilité musculaire (Allard), l'augmentation de la contractilité utérine (Doléris), les vomissements, etc.

MM. Pitres et Abadie, par des recherches faites sur l'homme, ont appuyé notre conclusion.

III. — Au sujet de l'anesthésie cocaïnique en général, M. Laborde ayant indiqué la vasoconstriction comme le mécanisme fondamental, je combats cette opinion : *l'effet anesthésiant de la cocaïne devance de beaucoup celui que pourrait produire l'anémie*, donc on a raison d'admettre qu'il n'est pas une conséquence de l'anémie.

SILICOFLUORURES. VANADATES

Supériorité du silicofluorure de mercure sur le sublimé comme antiseptique (avec MM. Lefranc et Poupinel), *Soc. de Biol.*, 22 février 1896.

Nos expériences nous ont montré que le silicofluorure mercurique est doué d'un *pouvoir antiseptique deux fois plus considérable que celui du sublimé corrosif*, un des plus puissants antiseptiques connus.

D'autres silicofluorures métalliques partagent avec le silicofluorure de mercure un pouvoir antiseptique énorme; je l'ai constaté depuis.

Sur l'action cardio-vasculaire des composés du vanadium (avec M. Laran), *Soc. de Biol.*, 20 mai 1989.

Sur la toxicité du métavanadate de soude (avec M. LARAN), *Ibid.*, 10 juin 1809.

De l'instabilité des métavanadates au point de vue de leur emploi en thérapeutique (avec M. LARAN), *Ibid.*, 24 juin 1899.

L'acide vanadique, qui venait de prendre rang dans la thérapeutique, ayant été considéré par certains auteurs comme dépourvu d'action sur le cœur et la pression sanguine, nous montrons que *cette assertion n'est pas exacte.* Sous l'influence de l'acide vanadique, la pression s'élève d'abord, avec vaso-constriction énergique du rein. De nouvelles doses la font baisser, en même temps que le pouls devient lent et arythmique. Cette dernière phase est en partie déterminée par une excitation des centres bulbaires cardiomodérateurs.

En employant des produits rigoureusement purs, la *toxicité* est plus forte que celle a qui été signalée par d'autres expérimentateurs, qui ont eu affaire, pensons-nous, à des produits impurs.

SUR LA TOXICITÉ URINAIRE

A propos de la toxicité urinaire (avec M. CARRION), *Presse médic.*, 30 juin 1900.

Remarques (à propos d'une note de MM. CLAUDE et BALTHAZARD), *Soc. de Biol.*, 2 et 9 juin 1900.

La méthode d'évaluation de la toxicité urinaire qu'on doit à M. Bouchard a des défectuosités, qu'il n'a point méconnues et dont il a lui-même inspiré certains essais de correction. D'expériences personnelles que nous avons exécutées sur cette question, nous avons tiré quelques conclusions et remarques.

On a fait observer que certains des désordres qui contribuent à produire la mort d'un lapin, sous l'influence d'une injection intraveineuse d'urine, pouvaient être *de cause purement physique*, et n'avoir rien de commun avec la toxicité proprement dite. Tels sont les troubles osmotiques; on a dès lors cherché à faire la part de ce facteur physique (osmonocivité). On a proposé, à cet effet, certains calculs de correction basés sur une formule assez simple (Claude et Balthazard), et qui ont paru propres à fournir une évaluation assez approchée de la toxicité vraie. Mais cette formule conduit, suivant nous, trop souvent à des conclusions qui sont en désaccord avec le contrôle expérimental direct.

Un autre point nous a paru important à considérer. Soient deux urines qui, injectées en quelques minutes, à la même vitesse, ont tué, à dose égale, deux lapins de même poids. Est-il possible d'en conclure, sans plus, que ces

deux urines sont aussi riches l'une que l'autre en matières toxiques? Non, car il est des poisons dont l'action est tardive ou lente; l'épreuve dure trop peu.

Les poisons à action lente sont loin d'être négligeables; à cette catégorie appartiennent notamment des *toxines microbiennes*, telles que la toxine diphtérique. Soit une urine dont la dose toxique mortelle est fixée à 120 cm³. A 120 cc. de cette urine, j'ajoute cent doses mortelles de toxine diphtérique. Je rends le liquide à peu près cent fois plus toxique; or, injecté rapidement ce liquide ne se révélerait pas sensiblement plus nocif qu'avant ce renforcement, pourtant formidable, de sa toxicité.

L'injection lente, pour des raisons différentes (élimination et destruction de certains poisons au fur et à mesure), comporte aussi des considérations de même ordre.

Donc, *aucune méthode d'évaluation, employée exclusivement, ne paraît propre à établir la toxicité urinaire réelle*, telle qu'on se la représente abstraitement, et telle qu'on la fait intervenir dans les raisonnements pathogéniques. Il serait utile d'employer concurremment plusieurs procédés, rapides et lents, mais ce serait assez incommode.

Pour une urine donnée, dans des conditions expérimentales données, le chiffre de toxicité ne varie guère, quoi qu'on en ait dit; cela assure aux résultats bruts une exactitude suffisante; mais c'est leur valeur d'utilisation qui est limitée.

SUR LA PATHOGÉNIE DU CANCER

Hypothèse sur la pathogénie du cancer; théorie du rajeunissement caryogamique, *Intermédiaire des Biologistes*, 1899, p. 185, Schleicher, éditeur.

Sur la pathogénie du cancer, *Presse méd.*, 5 janvier 1907, p. 10. *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, mars 1907.

Sur la théorie karyogamique du cancer, *Presse méd.*, 28 août 1907, p. 547 (Réponse à M. Dor).

Le problème du cancer et la biologie générale, *Presse méd.*, 25 août 1909.

La plus grande obscurité règne encore sur les causes provocatrices de la prolifération cellulaire dont résulte le cancer. L'origine parasitaire du cancer n'est basée sur aucune preuve convaincante; de plus, elle se heurte, dans l'état

actuel de nos connaissances, à des objections théoriques d'une très grande valeur, qu'ont soulevées les histologistes et que M. Brault, notamment, a bien relevées.

Dans son *évolution clinique*, le cancer ressemble assurément par plus d'un côté à une maladie infectieuse, donc parasitaire; mais il diffère des maladies parasitaires avérées par un caractère important, essentiel, c'est la particularité si remarquable par laquelle se distingue l'*évolution anatomique* de la tumeur cancéreuse, c'est le fait que cette tumeur, une fois constituée, a une caractéristique cellulaire définie, que toutes les colonies qu'elle essaime et qui se disséminent dans les organes les plus divers ont cette même caractéristique. S'il existe un parasite ou quelques parasites capables de faire évoluer en cancer les cellules qu'ils assaillent, comment concevoir qu'ils n'exercent leur action que sur une espèce de cellules, sur l'espèce qu'ils ont assaillie la première?

Dira-t-on qu'une fois inclus dans une cellule, le parasite ne peut s'en évader pour infecter une cellule adjacente? Ce serait assez invraisemblable. Dira-t-on que le parasite, une fois son œuvre accomplie dans une première cellule, meurt après lui avoir communiqué un pouvoir indéfini de prolifération? Cela ne paraît guère plausible. Supposera-t-on, enfin, qu'il existe autant de parasites différents que d'espèces cellulaires et, par suite, de types anatomiques de cancers? Combien ne faudrait-il pas, alors, imaginer d'espèces de parasites! Pour réaliser tous les types de cancer dans une espèce zoologique donnée, il en faudrait admettre déjà un très grand nombre, mais il y a plus : comme le cancer n'est pas inoculable d'une espèce zoologique à une autre, il faudrait admettre que chaque espèce zoologique a ses parasites cancérigènes propres; il y aurait donc un nombre fabuleux d'espèces de parasites divers du cancer, puisque, pour obtenir ce nombre, on devrait multiplier toutes les espèces anatomiques de cancer réalisables chez un individu par toutes les espèces zoologiques chez lesquelles le cancer s'observe; ici encore l'invraisemblance apparaît. Le cancer paraît dériver en réalité, non pas d'une réaction de l'organisme vis-à-vis d'un parasite spécifique importé, mais d'une soudaine et violente tendance proliférative qui éclate, spontanément en apparence, dans un foyer limité, et dont procèdent d'innombrables lignées de cellules anarchistes, devenant des parasites vis-à-vis des autres cellules du corps.

Mais pourquoi cette déviation de l'évolution cellulaire normale? Là est la question de pathogénie, et voici une hypothèse qui semblerait y répondre.

Les cellules qui, nées de l'ovule par divisions successives, constituent un animal, ont trouvé, dans la fécondation initiale, la puissance d'évolution nécessaire et suffisante pour fournir un nombre limité de générations successives, pour vivre un certain temps, puis déchoir et périr; elles sont, autrement dit,

vouées à la sénescence et à la mort. De plus, dans l'ovule fécondé, un plan général était arrêté, auquel les cellules filles devaient se conformer; là, des lois leur étaient pour ainsi dire prescrites, qui réglaient leurs rapports réciproques futurs dans l'ensemble de l'être vivant. Ainsi, normalement, d'un acte de fécondation *unique* doivent naître des cellules innombrables, d'espèces et de fonctions diverses, vouées à la *sénescence* et étroitement *socialisées*. Dans le cancer, c'est cela qui change ; la cellule cancéreuse, qu'est-ce autre chose qu'une cellule de telle ou telle espèce (épithélium pavimenteux, épithélium glandulaire, etc.), inopportunément *rajeunie* et devenue *anarchiste*?

Maintenant pourquoi supposer de préférence qu'il s'agit là d'un phénomène de fécondation cellulaire réciproque? Parce que nous avons à nous demander quel est, suivant les enseignements de la biologie générale, le procédé usuel de rajeunissement pour les cellules qui appartiennent à des séries fatalement sénescentes. C'est la fécondation réciproque par fusion de noyaux, par *karyogamie*, telle que la présentent, par exemple, les infusoires étudiés par Maupas. Ainsi se rajeunissent normalement les cellules libres sénescentes. Ne serait-ce pas ainsi, mais par un acte d'anarchie qui, cette fois, n'est pas dans l'ordre des choses, que se rajeunissent les cellules en instance de cancérisation?

Un avantage de cette hypothèse, c'est qu'*elle rattachait le rajeunissement cellulaire pathologique au processus biologique qui préside aux rajeunissements en général, c'est-à-dire à une fécondation*.

Une autre considération me paraissait encore l'appuyer. On sait qu'un organisme appartenant à une espèce donnée peut présenter, à titre de monstruosité, tel ou tel caractère qui appartient, comme attribut normal, à un organisme d'espèce différente, généralement moins haut placé que lui-même dans la série biologique. Il est donc aisément admissible qu'une espèce cellulaire sénescente, appartenant à un organisme complexe, se comporte, *accidentellement*, comme se comportent *normalement* des espèces cellulaires à éléments libres.

Dès mon premier article sur cette question, je m'efforçai de montrer comment, dans l'hypothèse proposée, mieux que dans l'hypothèse classique de Cohnheim (inclusion et arrêt de développement prolongé d'une cellule durant la période fœtale), on peut aisément s'expliquer les principaux attributs de la cellule cancéreuse : maintien des caractères spécifiques essentiels du tissu d'origine, prolifération luxuriante, désorientation évolutive signalée par Fabre-Domergue, fonctionnement anarchique, âge habituel des sujets cancéreux, influence de l'hérédité, etc. A propos de l'âge de prédisposition au cancer, notamment, n'est-il pas remarquable que, dans la vie des lignées cellulaires étudiées par Maupas, il y ait une période prédisposée aux conjugaisons et qui précède la sénilité définitive de ces lignées? Ajoutons la sensibilité élective des éléments

cancéreux à diverses actions vulnérantes et spécialement aux rayons X, sensibilité qu'ils partagent précisément avec les cellules séminales : on sait que le rayonnement, quand il est porté sur le testicule ou l'ovaire, exerce une action stérilisante en tuant les éléments reproducteurs électivement.

L'hypothèse karyogamique, ajoutons-le, n'exclut aucunement, cela va sans dire, l'influence adjuvante de certaines causes que d'autres théories invoquent comme essentielles. Quand V. Dungern et Werner, par exemple, regardent les irritations violentes comme cancérigènes, ils expriment un fait reconnu généralement, mais quand ils admettent théoriquement que toute cellule possède en elle des mécanismes de frénation, que les excitations altèrent ces mécanismes et qu'enfin, lorsqu'elles ont réussi à les anéantir, la cellule, entièrement débridée, évolue en cancer, ils ajoutent peu au fait purement étiologique. En outre, si les excitations de tissus, quelles qu'elles soient, étaient, comme ils le veulent, des conditions vraiment suffisantes d'évolution cancéreuse, on devrait pouvoir, de façon assez sûre, produire artificiellement des cancers; or ce n'est pas le cas, il faut un je ne sais quoi qui s'ajoute, dont nous ne sommes pas les maîtres jusqu'à présent et dont nous ne pouvons qu'essayer de présumer la nature.

J'ai reconnu, par la suite, qu'une idée semblable à celle que j'ai émise avait été exprimée par Schleich, mais cet auteur avait supposé une copulation de cellules diverses avec le leucocyte, donc avec un élément étranger à leur espèce cytologique, conception que les faits biologiques, montrant les exigences de spécificité, rendent, je crois, peu plausible. Le Dr Roux (de Saint-Etienne), par contre, à mon insu, un peu avant moi, dans un travail consacré à l' « Instinct sexuel » où il rapportait les recherches de Maupas sur les Infusoires, avait songé à invoquer, comme je l'ai fait à mon tour, l'hypothèse d'une fécondation réciproque entre cellules d'espèce identique.

Pour ma part, j'ai développé cette hypothèse avec détail et l'ai appuyée d'arguments divers. A mes arguments anciens, j'ai été amené à ajouter celui qui découlait, à ce qu'il me parut, des recherches cytologiques de MM. Farmer Moore et Walker. Ces auteurs ont relevé, dans des cellules cancéreuses, des caractères qui signalent normalement les éléments reproducteurs, et trouvé notamment en elles un nombre de chromosomes nucléaires réduit de moitié.

M. Giard m'a opposé à l'origine quelques objections, mais elles ne m'ont point paru capitales. Dire, par exemple, que « le point de départ n'est pas susceptible d'une vérification directe », c'est marquer assurément un point faible, mais ce point n'avait pu m'échapper, et quand on en est par force réduit aux hypothèses, il s'agit de chercher celle qui est la plus propre à satisfaire l'esprit.

M. Dor a trouvé difficile d'admettre qu'une seule conjugaison cellulaire puisse être l'origine d'une lignée cellulaire énorme, comme ce serait le cas dans

le cancer; ce fait s'écarte trop, pense-t-il, de la normale. Il a trouvé aussi que la théorie karyogamique n'expliquait pas que les cellules cancéreuses, transplantées, fournissent des greffes persistantes et se comportent par là autrement que les cellules normales. Mais n'cst-ce pas précisément par le caractère anormal de la karyogamie présumée que je cherche à expliquer l'affranchissement à l'égard des lois qui régissent la cellule normale?

Une objection plus importante est formulée par M. Menetrier quand il fait observer qu'aux confins du foyer cancéreux premier, il y a des termes de passage qui semblent impliquer une transformation progressive, sur place, en éléments cancéreux, des cellules ambiantes normales ou simplement irritées. Pourtant on comprendrait que la cellule cancéreuse, étant de même espèce que ses voisines normales, se substituât à celles-ci, pièce à pièce, en se raccordant avec la structure régulière, dont elle continue de ne pas ignorer les lois. M. Menetrier préfère admettre une sélection cellulaire pathologique; mais la sélection étant si lente à créer, à fixer des caractères de race, est-il vraisemblable qu'elle opère dans une espèce cellulaire un changement aussi radical que celui dont le cancer marque l'avénement?

Somme toute, la théorie karyogamique me semble ne pas soulever d'objections rédhibitoires et expliquer, de façon assez séduisante, des faits essentiels que d'autres, les théories parasitaires notamment, expliquent mal ou nullement.

Comme j'ai eu récemment l'occasion de le faire observer, peut-être y aura-t-il lieu de tenir compte d'une donnée dernièrement tirée par MM. Bordet et Ciuca de certaines expériences : il y aurait des maladies cellulaires nullement microbiennes, mais purement biochimiques, transmissibles indéfiniment par contagion aux cellules de la même espèce. Dans les faits de MM. Bordet et Ciuca, toutefois, la maladie communiquée comporte un affaiblissement de vitalité, et non, comme dans le cancer, cette exubérance de végétation qui a si bien les caractères d'un rajeunissement cellulaire et dont la théorie karyogamique a du moins l'avantage de rendre assez bien raison.

Si on objecte à une telle conception d'être bien spéculative, je répondrai à nouveau qu'aucune théorie n'échappe à cette critique tant qu'elle demeure à l'état de théorie, ce qui est actuellement le cas de toutes celles qui concernent le cancer. Quelles prétentions peut avoir une hypothèse? Ne contredire aucune notion certaine; établir par des rapprochements entre plusieurs séries de faits des probabilités dans le domaine du possible.

Aussi bien ne faut-il pas s'abuser sur la valeur d'une hypothèse; si j'ai résumé ici un peu longuement celle que voilà, c'est surtout que je ne pouvais guère être plus concis sans être obscur.

NATURE DU PROCESSUS DE SÉCRÉTION DE L'URÉE

Relation entre la température du corps et l'activité rénale (avec M. Ambard), *Soc. de Biol.*, 8 juin 1912.

La sécrétion comporte en général, de la part de la cellule, un acte chimique, l'élaboration d'un produit nouveau. Mais le cas de la sécrétion de l'urée est particulier : l'urée ne fait que traverser la cellule et se concentrer. *Ne s'agit-il pas ici d'un processus purement physique?* [1] Cette question n'intéresse pas moins la physiologie générale que la physiologie propre du rein.

Nous croyons l'avoir résolue en étudiant les variations de vitesse du débit de l'urée par le rein à des températures diverses. On sait en effet que *la loi des variations d'un phénomène en fonction de la température diffère suivant que ce phénomène est d'ordre chimique ou d'ordre purement physique*; l'influence de la température est relativement faible dans le deuxième cas et grande dans le premier; l'intensité du phénoméne tend à varier avec la température suivant une progression arithmétique dans le deuxième cas, géométrique dans le premier.

Nous avons expérimenté sur des chiens que nous refroidissions fortement puis réchauffions pour contre-épreuve. Nous déterminions, à des températures différentes, d'une part la teneur du sang en urée, d'autre part le volume d'urine émis dans un temps défini, ainsi que la concentration de l'urée dans ce volume, de manière à évaluer la constante uréo-sécrétoire. Nous en pouvions déduire les débits uréiques par rapport à des concentrations uréiques qui seraient restées constantes dans le sang aussi bien que dans l'urine, ce qui simplifiait les données brutes. Appelons D_t le débit à une température T, $D_{t'}$ le débit à une température T', e l'écart entre les températures T et T', et posons :

$$\frac{D_{t'}}{D_t} = x^e.$$

Remplaçant les termes autres que x par leurs valeurs respectives trouvées expérimentalement, il se trouve que x montre une valeur sensiblement fixe pour un écart thermique donné; le calcul indique que cette valeur est de 3,3 pour un écart thermique de 10 degrés; ce nombre 3,3 représente le *coefficient d'accroissement* du débit uréique pour une élévation de température de 10 degrés; par exemple, le débit serait 3,3 fois plus fort à 37° qu'à 27°.

1. Une membrane plus perméable à l'urée dans un sens que dans l'autre réaliserait physiquement passage et concentration.

Il résulte de ce qui précéde que :

1° *La température influe très fortement* sur le débit uréique (vitesse);

2° Le débit varie sensiblement *suivant une progression géométrique* quand la température varie suivant une progression arithmétique.

Par ces caractéres, le processus de la sécrétion uréique se classe auprés des phénoménes chimiques et non physiques.

En effet, des phénoménes physiques tels que la viscosité, la diffusion, l'osmose ne sont que faiblement influencés par la température. Au contraire les réactions chimiques (et notamment les réactions diastasiques) le sont fortement. Ainsi, le « coefficient d'accroissement » de l'intensité du processus pour une élévation de température de 10° prend les valeurs suivantes dans les actions fermentaires : 1,3 pour la lipase agissant sur le butyrate d'éthyle; 1,4 pour invertine sur sucre; 2,0 pour amylase sur amidon; 2,4 pour émulsine sur salicine; 3,6 pour l'action des acides minéraux sur le saccharose et de la soude sur le formol. *L'activité rénale se range donc à côté des processus chimiques qui sont les plus fortement influencés par la température.*

« Il est permis, ajoutions-nous, de se demander *si le coefficient d'accroissement thermique que nous avons établi pour le rein ne doit pas être considéré comme un coefficient biologique type.* En effet, dans les réactions biologiques que l'on reproduit *in vitro* et où l'accroissement thermique est faible, on sait qu'il y a destruction permanente et indéterminée du ferment, et d'autre part, la présence des produits de la réaction a un effet retardant. Au contraire, dans la mesure de l'activité rénale, la substance agissante ne subit aucune déperdition et les produits de la réaction disparaissent à mesure de leur formation », ce qui peut permettre au coefficient vrai, au coefficient type, de se révéler plus purement.

1414-21. — Coulommiers. Imp. PAUL BRODARD. — 12-21.

TABLE DES MATIÈRES